

SÉRIE A, N° 3445

N° D'ORDRE :

4317

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

JEANNE RAYNAUD née CHAULIN-SERVINIÈRE

1^{re} THÈSE. — CONTRÔLE HORMONAL DE LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE
DE LA SOURIS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 17 novembre 1960 devant la Commission d'examen.

MM. GALLIEN..... *Président.*
HOUILLON..... } *Examineurs.*
COUTEAUX..... }

PARIS

Editions du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique
105, Boulevard Raspail

1960



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SÉRIE A, N° 3445

N° D'ORDRE :

4317

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

JEANNE RAYNAUD née CHAULIN-SERVINIÈRE

1^{re} THÈSE. — CONTRÔLE HORMONAL DE LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE
DE LA SOURIS.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 17 novembre 1960 devant la Commission d'examen.

MM. GALLIEN..... *Président.*

HOUILLON..... }
COUTEAUX..... } *Examineurs.*

PARIS

Editions du Bulletin Biologique de la France et de la Belgique
105, Boulevard Raspail

1960

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	QUELET	T	Chimie organique.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	CHAMPELIER	T	Chimie macromoléculaire.
BARRABÉ	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
Jacques BOURGART	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	JUNG	T	Pétrographie.
PLANTEFOL	T	Botanique.	TRILLAT	T	Microscopie et diffr. électronique.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.	WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et Physique céleste.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	VASSY	T	Physique de l'atmosphère
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	DESTOUCHES	T	Théories physiques.
WTART	T	Minéralogie.	M. PRUVOST	T	Géologie.
TEISSIER	T	Zoologie.	AMIEL	T	Chimie générale.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	HOCART	T	Minéralogie.
P. AUGER	T	Physique quantique et relativité.	J.-P. MATHIEU	T	Physique (option) (Orsay)
MONNIER	T	Physiologie générale.	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.)
PIVETEAU	T	Paléontologie.	MAY	T	Zoologie (Orsay).
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	CHOQUET	T	Théor. des fonct. et topologie.
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	FELDMANN	T	Biologie végétale marine.
LAFFITTE	T	Chimie générale.	GUINIER	T	Physique des solides.
FAYARD	T	Géométrie supérieure.	JOST	T	Physiologie comparée.
COULOMB	T	Physique du Globe.	FORTET	T	Calcul des prob. et physique math.
M ^{lle} COUSIN	T	Biologie animale (S.P.C.N.).	SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral.
André CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	CHOUARD	T	Physiologie végétale
P. DRACH	T	Zoologie.	MALAYARD	T	Aviation.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.).	BRELOT	T	Calcul différentiel
ÉPRUSSI	T	Génétique.	NORMANT	T	Synthèse organique.
WURMSER	T	Biologie physico-chimique.	RÉNARD	T	Chimie minérale.
RIVIÈRE	T	Géologie (S. P. C. N.) (Orsay).	BUYAT	T	Botanique (E.N.S.).
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).	DUGUÉ	T	Statistiques mathématiques.
LUCAS	T	Recherches physiques.	GELOSO	T	Chimie (S.P.C.N.).
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	SOULAIAC	T	Psychophysiologie.
ARNULF	T	Optique appliquée.	ULRICH	T	Physiologie végétale.
Max MORAND	T	Enseignement de Physique.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
SOLRILLET	T	Physique (P.C.B.).	KIRKMANN	T	Théories chimiques.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	CHADEFAUD	T	Botanique.
DANJON	T	Astronomie.	M ^{lle} LE BRETON	T	Physiologie générale.
PEIT	T	Biologie maritime.	SALEM	T	Mathém. générales.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	LELONG	T	Mathém. générales.
GALLIEN	T	Embryologie.	DEVILLEAIS		Anatomie et Histologie comparées.
EICHORN	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	EHRESMANN	T	Topologie algébrique
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).	FRANÇON	T	Physique (S.P.C.N.).
M ^{lle} CAUCHOIS	T	Chimie physique.	GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
TRELLIER	T	Physique du Globe.	GODEMENT	T	Mathématiques (M.G.P.).
L'HÉRITIER	T	Génétique.	PISOT	T	Technique mathématique de la Physique.
GRIVET	T	Radioélectricité.	E. ROCH	T	Géologie.
PONCIN	T	Mécanique générale.	SCHATZMANN		Astrophysique.
			TEMMER	T	Paléontologie stratigr.
			ZAMANSKY	T	Mathém. générales.
			LENNIER		Physique (M.G.P.).



PROFESSEURS (suite).

RISET	Génétique.	VILLE	T Économétrie.
ROUTHIER	Géologie appliquée.	WILLEMART	Chimie (P.C.B.).
M ^{me} TONNELAT	Relativité.	DODÉ	T Chimie (S.P.C.N.) (Orsay)
DIXMIER	T Mathématiques (M.P.C.).	FREYMANN	T Physique générale.
SOUCHAY	T Chimie générale.	GUINOCBET	T Biologie végét. (Orsay).
AIGRAIN	T Électrotech. générale.	ROLLET	T Chimie (P.C.B.).
BRUSSET	Chimie minérale.	M ^{me} JOSIEN	T Chimie (P.C.B.).
M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies.	CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et Théor. des groupes.
M ^{me} CHAIX	Physiologie.	ARNOULT	T Électronique.
M ^{me} HUREL-PY	Biol. végétale (P.C.B.).	CHAPELLE	T Physique (M.P.C.) (Orsay)
PIAUX	Chimie (P.C.B.).	DELANGE	T Mathématiques (Orsay).
BRUN	Méc. expér. des fluides.	DENY	T Mathématiques (M.G.P.).
LEDERER	T Chimie biologique.	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides.
M ^{me} DUBREIL	T Mathématiques.	G. LUCAS	T Géologie.
M ^{me} LELONG	T Mathématiques (E.N.S.).	ALLARD	Chimie physique.
BELLAIR	T Géologie (S.P.C.N.).	BERTHELOT	Phys. nucl. et Radio-activité.
COTTE	T Physique (Orsay).	BRICARD	Météorologie et Phys. de l'atmosphère.
J. E. DUBOIS	T Chimie organique.	M ^{me} ALBE-FESSARD	Psycho-Physiol.
LAMOTTE	Zoologie (E.N.S.).	FRIEDEL	Physique des solides.
A. MICHEL	T Chimie (S.P.C.N.).	M. JULIA	Étude des molécules organiques complexes.
OLMER	T Énergétique générale.	LENDER	Biol. animale (S.P.C.N.) (Orsay).
ROUAULT	T Physique générale.	MAGAT	Physico - chimie des rayonn.
GAUTHIER	T Mécanique appliquée.	M ^{me} QUINTIN	Électrochimie.
BARCHEWITZ	Chimie physique.	MONOT	T Chimie du métabolisme.
BROSSEL	Physique atomique.	BENOIT	T Physiologie animale.
BUSER	Physiol. comparée.	DE POSSEL	T Analyse numérique.
CAMUS	Physiol. vég. (3 ^e cycl.).	CHARLOT	T Chimie analytique.
CASTAING	Physique générale.	HAÛSSINSKY	T Radiochimie.
CURIEN	Minéralogie et Cristallog.	LEMÉE	T Physiologie (B.M.P.V.).
MOYSE	Physiol. vég. (Orsay).	GUÉRIN	T Chimie (M.P.C.).
PANNETIER	Chimie (S.P.C.N.).		
POSSOMPÈS	Zoologie.		
PULLMANN	Chimie théorique.		
TEILLAC	Physique nucléaire et Radioactivité.		
TONNELAT	Biol. physico-chimique.		

Secrétaire Général.....

CH. MONIER.

A M. LE DOCTEUR G. BLANC

Membre de l'Académie de Médecine,
Directeur de l'Institut Pasteur du Maroc

*à qui je dois mon orientation
vers la Recherche scientifique.*

CONTROLE HORMONAL DE LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE DE LA SOURIS

(Avec 8 figures et 18 planches)

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	400
CHAPITRE PREMIER. — GÉNÉRALITÉS SUR LES GLANDES SALIVAIRES	401
CHAPITRE II. — DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE DES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES ET RÉTRO-LINGUALES DE LA SOURIS	404
CHAPITRE III. — DÉVELOPPEMENT POST-NATAL DE LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE.	410
CHAPITRE IV. — STRUCTURE HISTOLOGIQUE DES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES DES SOURIS ADULTES	416
CHAPITRE V. — ÉTUDE HISTOLOGIQUE ET HISTOCHIMIQUE DE LA GLANDE SOUS- MAXILLAIRE	425
CHAPITRE VI. — EFFET DE LA CASTRATION SUR LES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES.	428
CHAPITRE VII. — EFFET DES HORMONES ANDROGÈNES SUR LA GLANDE SOUS- MAXILLAIRE	438
CHAPITRE VIII. — EFFET DES HORMONES ŒSTROGÈNES ET DE LA PROGESTÉRONE SUR LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE	452
CHAPITRE IX. — EFFET DE LA SURRÉNALECTOMIE ASSOCIÉE A LA CASTRATION SUR LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE	457
CHAPITRE X. — EFFET DE DEUX HORMONES SURRÉNALIENNES SUR LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE	462
Androstène-dione.	462
Cortisone	464
CHAPITRE XI. — EFFET DE LA THYROIDECTOMIE SUR LA GLANDE SOUS-MAXIL- LAIRE	467
Action de différentes hormones sur cette glande, chez les Souris femelles thyroïdectomisées	472
CHAPITRE XII. — ACTION DE LA THYROXINE SUR LES GLANDES SOUS-MAXIL- LAIRES DE SOURIS FEMELLES NORMALES ET CASTRÉES ET DE SOURIS MALES CASTRÉES	476
Injections simultanées d'hormones thyroïdiennes et œstrogènes . . .	482
CHAPITRE XIII. — ACTION DE LA THYROXINE SUR LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE DE SOURIS CASTRÉES SURRÉNALECTOMISÉES	485

	Pages
CHAPITRE XIV. — DÉVELOPPEMENT DU SEGMENT TUBULEUX DE LA SOUS-MAXILLAIRE DE LA SOURIS CASTRÉE-SURRÉNALECTOMISÉE SOUS L'EFFET DE LA CORTISONE OU DE LA CORTICOSTÉRONE ASSOCIÉE A LA THYROXINE	489
CHAPITRE XV. — ACTION DE LA THYROXINE SUR LES CAPSULES SURRÉNALES DE LA SOURIS	494
Étude histochimique du cortex surrénalien.	494
Dosage des corticoïdes plasmatiques	496
CHAPITRE XVI. — ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE DES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES	499
Activité amylasique	499
Activité phosphatasique	504
Activité protéasique	506
Addendum. Effet de l'ablation des glandes sous-maxillaires.	509
CONCLUSIONS	512

J'exprime ma profonde reconnaissance à M. le Professeur A. LACASSAGNE qui m'a donné le sujet de cette thèse et m'a procuré, dans son laboratoire, toutes les facilités pour mener à bien ce travail; celui-ci a été en partie dirigé par mon mari.

M. le Professeur A. VANDEL a suivi avec bienveillance mes recherches et m'a prodigué conseils et encouragements; qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma reconnaissance. M. le Professeur GRASSÉ a bien voulu accepter cette thèse dans le *Bulletin* qu'il dirige et s'est toujours intéressé à mes travaux; je lui exprime toute ma gratitude. J'adresse tous mes remerciements à M. le Professeur GALLIEN, Président du Jury, et à MM. les Professeurs COUTEAU et HOUILLON pour l'intérêt qu'il sont bien voulu porter à ce travail.

Je remercie les Laboratoires ROUSSEL qui m'ont fourni toutes les hormones utilisées dans mes recherches et en particulier MM. les Docteurs GAUTHIER et DESTOUCHES qui m'ont souvent fait préparer des solutions hormonales purissimes pour mes expériences.

INTRODUCTION

Lorsqu'en 1940 M. le Professeur A. LACASSAGNE découvrait le dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire de la Souris, il ouvrait un nouveau chapitre dans le domaine de l'endocrinologie et de la physiologie des glandes salivaires. Il donnait un nouvel exemple du fait que les hormones sexuelles n'agissent pas seulement sur le tractus génital et sur les caractères sexuels secondaires, mais exercent également leur influence sur les glandes digestives.

Le Professeur A. LACASSAGNE entreprit lui-même des expériences pour préciser ses premières observations. Seul ou avec ses collaborateurs, il montra que les glandes sous-maxillaires réagissent aux hormones androgènes, aux hormones oestrogènes, à la castration, à l'hypophysectomie (1940).

En 1942, il nous demanda d'étendre ses recherches en approfondissant

l'étude de l'action des hormones sexuelles et en examinant en outre l'influence éventuelle d'autres sécrétions internes telles que les hormones surrénaliennes et thyroïdiennes.

Au cours des recherches qui font l'objet de cette thèse, nous avons étudié le développement de la sous-maxillaire depuis son ébauche embryonnaire jusqu'à l'âge adulte en déterminant le moment où apparaît le dimorphisme sexuel et en précisant les caractéristiques de ce dimorphisme. Nous avons étudié les réactions de la glande sous-maxillaire : 1) aux hormones sexuelles : androgènes, œstrogènes, progestérone ; 2) aux hormones surrénaliennes ; 3) aux hormones thyroïdiennes. Corrélativement nous avons recherché quel était le retentissement sur cette glande de la castration, de la surrénalectomie, de la thyroïdectomie. Ces études nous ont révélé en outre des relations nouvelles entre la thyroïde et les surrénales et leur coopération dans certains processus physiologiques.

Quel est le retentissement physiologique des actions exercées par les hormones sur la glande sous-maxillaire ?

L'étude des enzymes salivaires, qui termine ce travail, a révélé que la composition de la sécrétion salivaire est influencée par les glandes endocrines. En particulier, la teneur en amylase est fortement augmentée sous l'action des hormones androgènes et thyroïdiennes.

Ainsi les variations des réactions hormonales de la sous-maxillaire dans les deux sexes sont en relation avec les différences sexuelles du métabolisme glucidique. L'influence endocrinienne qui s'exerce sur l'activité enzymatique des glandes salivaires constitue donc le premier chaînon qui assume cette différence.

Des travaux récents ont montré que d'autres enzymes de la sous-maxillaire sont également influencées par les sécrétions endocrines. Un nouveau chapitre de la physiologie salivaire est ainsi ouvert.

CHAPITRE PREMIER

GÉNÉRALITÉS SUR LES GLANDES SALIVAIRES DE LA SOURIS

Les glandes salivaires de la Souris constituent un ensemble important qui comprend quatre sortes de glandes : les sous-maxillaires, les rétro-linguales, les parotides, les glandes sous-parotidiennes.

Toutes ces glandes sont logées dans la région du cou et remontent sous la peau des joues jusqu'à l'orifice de l'oreille externe. Elles forment ainsi un tractus ininterrompu d'une oreille à l'autre (pl. I, fig. 1 et 2).

Si l'on fend la peau du cou sur une ligne médiane, on aperçoit tout d'abord les sous-maxillaires placées en avant de la trachée, directement sous la peau. Elles ont la forme de deux petites amandes dont la face interne plate repose sur les muscles de la trachée et dont la face externe est légèrement bombée. Elles présentent chacune à leur pôle supérieur un hile dans

lequel sont placées les rétrolinguales. Ces glandes ont la forme de petits disques dont la couleur claire tranche sur celle plus foncée des sous-maxillaires. Elles sont souvent masquées par des ganglions lymphatiques qui les recouvrent plus ou moins. Au-delà des rétrolinguales et latéralement, s'étendent les glandes sous-parotidiennes ; elles sont diffuses, très plates et leurs contours irréguliers sont difficiles à discerner. C'est probablement la raison pour laquelle elles ont échappé à l'investigation de nombreux auteurs. Enfin leur faisant suite, les parotides ont l'aspect de minces lames blanchâtres, situées sous la peau de la joue juste au-dessous de l'orifice de l'oreille externe.

Ces glandes ont une structure anatomique assez différente les unes des autres. Nous ne décrirons pas ici celle de la sous-maxillaire qui fera l'objet d'une étude détaillée.

La glande rétrolinguale a été longtemps considérée comme faisant partie de la sous-maxillaire et représentant la partie muqueuse de cette glande. C'est RANVIER (1886) qui l'a identifiée en tant que glande distincte. Elle est enserrée dans la même capsule fibreuse que la sous-maxillaire mais elle a un canal excréteur distinct, le canal de Bartholin. Celui-ci est plus fin que le canal excréteur de la sous-maxillaire (canal de Warton) auquel il est uni par du tissu conjonctif, des vaisseaux et des fibres nerveuses. Il débouche à côté de lui dans le plancher buccal.

La rétro-linguale est une glande purement muqueuse constituée d'acini assez grands, de contours irréguliers, formés par 6 à 8 cellules à noyaux plus ou moins sphériques situés à la base des cellules. Le protoplasme est clair et vacuolaire ; avec les colorations courantes (hémalum, éosine) on ne distingue pas de granulations dans le cytoplasme. Mais après coloration par le carmin, le protoplasme est entièrement coloré en rose vif, sauf à la base des cellules où il reste une mince bande ergatoplasmique incolore. On distingue une très petite lumière arrondie au centre des acini. Les canaux excréteurs sont constitués d'une assise de cellules dont le noyau est en position apical. Le protoplasme basal présente une disposition régulière de hautes stries éosinophiles (pl. II, fig. 2) ; les canaux collecteurs sont plus larges et plus importants mais présentent les mêmes dispositions cellulaires que les canaux excréteurs.

La glande rétro-linguale des femelles présente la même structure histologique que celle des mâles mais les acini sont un peu plus petits et un peu plus colorés. En outre, LACASSAGNE A. et CAUSSÉ R. (1941) ont décrit un dimorphisme sexuel de cette glande portant sur les conduits excréteurs intralobulaires. Chez les mâles ces canaux présentent quelques cellules sans stries éosinophiles à leur base et contenant des granulations à leur pôle apical. Les hormones androgènes provoqueraient chez les femelles et les mâles castrés, l'apparition de ces cellules à grains.

La glande parotide, située sur la peau en avant et au-dessous de l'orifice de l'oreille externe, est enserrée dans une forte membrane fibreuse et

fixée au muscle sous-jacent sur toute sa longueur par des travées conjonctives.

A l'examen histologique, la parotide apparaît formée d'acini irréguliers, allongés, aux limites cellulaires peu visibles. Les acini sont formés de 4 à 5 cellules. Toutes les cellules présentent une même bande basale de ribonucléines qui, au niveau du noyau, débordé en avant de celui-ci. Le noyau assez volumineux est en position basale et la nucléine est fortement colorée. Le protoplasme apical présente de très fines granulations colorées en rose par l'éosine. C'est une glande séreuse qui ne se colore pas par les colorants du mucus. Les canaux excréteurs sont très rares. Ils sont formés d'une assise de cellules basses, dont le noyau occupe la presque totalité et dont le protoplasme basal ne présente pas de stries éosinophiles (pl. II, fig. 3).

Il a été décrit un dimorphisme sexuel de cette glande par M. GABE chez le Rat (1956), par C. I. PARHON et ses collaborateurs (1957) chez le Rat et la Souris. Le dimorphisme porte sur la taille des acini et des cellules glandulaires ainsi que sur la forme et la taille des noyaux de ces cellules et la colorabilité de leur cytoplasme.

La glande sous-parotidienne est située entre la parotide dont elle est nettement séparée du tissu conjonctif et le pôle supérieur de la sous-maxillaire dont elle est également séparée par une travée conjonctive. C'est une glande en grappes dont les lobes enserrant plus ou moins les ganglions lymphatiques qui se trouvent dans cette région. Sa structure histologique est très différente de la parotide et se rapproche beaucoup de celle de la glande acineuse de la sous-maxillaire. Elle est constituée, comme cette dernière, d'acini petits, pyramidaux, formés de 4 à 5 cellules dont le protoplasme est coloré en violet par l'hémalum et présente de fines granulations. Elle se colore, comme la glande acineuse, faiblement par le muci-carmin et un peu plus fortement par le réactif de Schiff. Elle présente de très nombreux canaux excréteurs qui ont la même structure que les canaux excréteurs de la sous-maxillaire : ils sont constitués d'une assise régulière de cellules à noyaux médians et présentant des stries éosinophiles à leur base (pl. II, fig. 4).

Cette glande, dont seul à notre connaissance PARHON ait fait une étude détaillée, est considérée par cet auteur comme constituant un second lobe de la parotide. Pourtant sa structure histologique est totalement différente de celle de la parotide et se rapproche par tous ses caractères morphologiques, par sa colorabilité, par la structure de ses canaux, de la glande acineuse de la sous-maxillaire ⁽¹⁾.

De toutes ces glandes, seule la sous-maxillaire fera l'objet de notre étude. C'est cette glande, en effet, qui présente le dimorphisme sexuel le plus accusé et les réactions hormonales les plus amples et les plus variées.

(1) Elle provient d'ailleurs d'un bourgeon embryonnaire distinct de celui de la parotide.

RÉSUMÉ

La Souris possède 4 paires de glandes salivaires : les sous-maxillaires, les rétro-linguales, les parotides, les glandes sous-parotidiennes.

Toutes ces glandes présentent une structure histologique différente non seulement de leurs éléments glandulaires mais également de leur canaux excréteurs.

La sous-maxillaire, la parotide et la rétro-linguale présentent un dimorphisme sexuel.

CHAPITRE II

**DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE
DES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES ET RÉTROLINGUALES
DE LA SOURIS**

Avant d'aborder l'étude des facteurs responsables de la différenciation morphologique des glandes salivaires et de leur fonctionnement chez l'adulte, il importait de connaître comment se formaient et se différenciaient ces glandes au cours de la vie embryonnaire.

Peu d'indications existent dans la littérature sur l'histogénèse embryonnaire des glandes sous-maxillaires et rétro-linguales de la Souris ; E. BORGESE rapporte en 1950 un certain nombre d'observations sur ce développement, du 13^e au 17^e jour de la vie fœtale, pour permettre une comparaison avec les stades obtenus par culture *in vitro*. En 1943 nous avons succinctement résumé nos premières observations sur la différenciation embryonnaire de la sous-maxillaire ; nous allons décrire ci-dessous l'ensemble de nos recherches sur ce sujet.

**A. — Développement normal des glandes sous-maxillaire
et rétro-linguale.**

Nous avons étudié le développement des glandes sous-maxillaires et rétro-linguales chez des embryons de Souris appartenant aux lignées XVII et XXX, constituées par Mmes N. DOBROVOLSKAIA et ADAMOFF à l'Institut du Radium de Paris. L'âge de ces embryons est compris entre 12 jours 6 heures et 18 jours 16 heures. La tête et la région thoracique ont été étudiées sur coupes frontales et sagittales.

Chez les embryons âgés de 13 jours 6 heures, l'ébauche de la langue n'est pas encore séparée du maxillaire inférieur avec lequel elle fait corps. Une simple dépression de l'épithélium de recouvrement indique seulement l'emplacement qu'occupera ultérieurement la lame épithéliale qui délimitera la base de la langue. Nous avons examiné 5 embryons de cet âge

et nous n'avons observé aucune invagination de l'épithélium buccal pouvant représenter l'ébauche d'un bourgeon d'une glande salivaire.

Au stade suivant, chez des embryons de 13 jours 6 heures, pesant entre 142,5 et 171,5 mg., la langue est bien individualisée, elle se sépare du maxillaire inférieur et les bourgeons qui représentent les ébauches des glandes salivaires sont formés. L'examen des coupes frontales de la région buccale permet de préciser l'emplacement de ces bourgeons qui se répartissent ainsi :

1) Un groupe de deux bourgeons naissant à chaque extrémité de la fente latérale de la bouche et représentant l'ébauche de la glande parotide et de la glande qui lui est adjacente.

2) Un groupe de 2 bourgeons naissant au fond du sillon latéral délimitant les côtés de la langue ; ces 2 bourgeons représentant respectivement l'ébauche de la glande sous-maxillaire et de la glande rétro-linguale. Ils sont bien individualisés et présentent déjà les caractères distinctifs suivants :

a) Le bourgeon, qui représente l'ébauche de la sous-maxillaire, a la forme d'un large cordon épithélial d'un diamètre moyen de 90 μ , se terminant par une masse lobulée, dont le diamètre transversal atteint 200 μ . La largeur du bourgeon est comprise entre 400 et 500 μ .

b) Contrairement au précédent, le bourgeon représentant l'ébauche de la rétro-linguale débute par un mince pédoncule cylindrique, allongé, qui se termine par un renflement grossièrement sphérique. Le diamètre de la partie proximale atteint 20 à 30 μ , celui de la partie distale 80 μ . La longueur totale du bourgeon est comprise entre 300 et 400 μ .

Chaque bourgeon est formé d'une masse de cellules à noyaux globuleux présentant de nombreuses mitoses. Les bourgeons, naissant au fond du sillon délimitant les bords latéraux de la langue, proviennent d'une prolifération de l'épithélium buccal. Mais, tandis que cet épithélium est formé de cellules à noyaux allongés, à cytoplasme clair et vacuolisé, les cellules qui constituent le bourgeon salivaire ont un cytoplasme dense, uniformément teinté et un noyau globuleux. Au centre, les cellules internes ont un cytoplasme beaucoup plus fortement teinté que les cellules externes.

Chaque bourgeon est entouré d'une enveloppe de cellules mésenchymateuses et accompagné d'un nerf et d'un vaisseau. Les directions des deux bourgeons sont différentes. Le bourgeon de la sous-maxillaire s'écarte du précédent et se dirige vers le côté externe. Ce dernier bourgeon naît d'ailleurs un peu en arrière du précédent.

Chez les embryons de 14 jours 15 heures, les bourgeons se sont allongés ; ils sont désormais constitués par une partie basale cylindrique et sinueuse qui représente le futur canal de la glande (canal de Wharton) et par une partie terminale formée d'amas épithéliaux plus gros et ramifiés, représentant une arborisation du pédoncule primitif ; leurs cellules présentant de très nombreuses mitoses. Le cordon qui donnera le canal excréteur de la sous-maxillaire a une paroi constituée par 2 ou 3 assises de cellules

en disposition pseudostratifiée ; en certains points le cordon se creuse d'une mince lumière. Les cellules constituant ses parois présentent dans la plus grande partie de son trajet proximal une large vacuole cytoplasmique et un noyau polygonal ; leur morphologie est donc identique à celle de l'épithélium buccal. La sous-maxillaire, à ce stade, se présente comme une grappe formée d'un long cordon portant des ramifications terminées par des masses épithéliales. Cette grappe, entourée de tissu conjonctif, s'étend en arrière du maxillaire inférieur et s'incurve en direction de la partie cervicale antérieure. Le canal de la rétrolinguale se détache de la paroi buccale au niveau du premier tiers de la partie proximale du maxillaire inférieur. Il est allongé en arrière, mince, pseudostratifié et se termine par une arborisation plus fine que celle de la sous-maxillaire, constituée par de petites masses épithéliales arrondies assez régulièrement. On ne note pas de différence de structure histologique entre les amas épithéliaux qui représentent les parties ramifiées des 2 glandes.

Au stade 15 jours 17 heures, on ne trouve pas de grandes modifications par rapport au stade précédent sur l'histogénèse de la glande ; mais le pourcentage de mitoses paraît diminuer légèrement, surtout chez les fœtus les plus développés (fœtus pesant entre 300 et 350 mg.).

Au stade 16 jours 18 heures, la prolifération des amas épithéliaux continue. Des nodules épithéliaux bourgeonnent à partir de l'axe primitif ; ils forment des lobules qui, réunis entre eux par du tissu conjonctif dense, constituent des lobes. Ces lobes sont assez espacés les uns des autres et séparés par un mésenchyme lâche. A l'intérieur des amas épithéliaux, qui constituent les lobules, on n'observe aucune organisation, mais de nombreuses mitoses. Cependant les noyaux sont plus petits que dans les stades précédents et plus fortement colorés. Les canaux sont formés de deux assises épithéliales, stratifiées et la lumière centrale est peu visible.

Chez les embryons de 17 jours 13 heures, les lobules se fractionnent en petits amas épithéliaux qui commencent à s'organiser en acini. Les noyaux sont déplacés vers la périphérie et le cytoplasme, au centre, apparaît moins dense. Il y a de très nombreuses mitoses dans la glande qui est à un stade de prolifération intense.

La rétro-linguale présente la même organisation que la sous-maxillaire à laquelle elle se trouve accolée.

Au stade 18 jours 18 heures, c'est-à-dire quelques heures avant la naissance, les glandes salivaires ont acquis leur position et leur structure générale caractéristique. Les glandes sont divisées en lobes par des travées conjonctives et subdivisées en lobules. Dans les lobules, canaux excréteurs et acini sont bien individualisés.

Trois caractéristiques importantes sont à noter à ce stade :

1) La diminution brutale de la prolifération mitotique par rapport au stade précédent : on observe encore quelques mitoses dans les acini et

les canaux excréteurs mais en nombre beaucoup moins important que précédemment. Les mitoses sont en nombre plus faible chez les mâles que chez les femelles.

2) Le cytoplasme des cellules épithéliales des acini présente des caractères particuliers témoignant d'une activité sécrétrice de la glande : au lieu d'être pâle, homogène comme au stade précédent, il est devenu acidophile et sa structure grêue témoigne d'un début de sécrétion ; cet aspect s'observe aussi bien chez les fœtus mâles que chez les fœtus femelles.

3) Chez les fœtus de sexe mâle que nous avons étudiés, les acini de la sous-maxillaire sont plus allongés et plus sinueux que ceux des femelles ; les noyaux de leurs cellules sont plus fortement et plus uniformément colorés ; chez les femelles les acini sont plus larges, cylindriques ou sphériques et leurs cellules, plus hautes que celles des acini des mâles, possèdent un cytoplasme apical plus abondant et de ce fait paraissent plus riches en sécrétion. Il faut noter, d'une part, que ces différences sexuelles sont assez faibles et d'autre part, que dans les portées que nous avons étudiées, le poids des fœtus mâles était légèrement supérieur à celui des fœtus femelles (le poids des fœtus mâles est compris entre 1.184 et 1.299 milligrammes et celui des fœtus femelles entre 923 et 1.111 milligrammes).

Le stade de 18 jours marque donc un changement dans le développement embryonnaire de la sous-maxillaire. A 17 jours, la glande est encore en pleine prolifération mitotique, c'est une période de croissance, d'extention. A 18 jours cette phase de prolifération se ralentit fortement : la cellule se multiplie moins mais elle se différencie et acquiert déjà des caractères fonctionnels (cytoplasme granuleux prenant bien certains colorants éosine). Il n'est pas sans intérêt de remarquer qu'à ce stade la glande thyroïde présente déjà de la colloïde avec des vacuoles dans les acini, alors qu'au stade précédent la sécrétion thyroïdienne était presque inexistence. On peut donc se demander si déjà, à la fin de la vie fœtale, la thyroïde ne serait pas capable d'agir sur la glande sous-maxillaire comme elle le fait chez l'adulte.

B. — Développement de la glande sous-maxillaire chez des embryons de souris ayant subi certaines interventions expérimentales.

Nous avons étudié un certain nombre de fœtus ayant servi à des recherches expérimentales (séries expérimentales de A. RAYNAUD et M. FRILLEY, 1943 et 1947). Nous avons examiné leurs glandes sous-maxillaires, ce qui nous a permis de faire les constatations suivantes.

1. — FŒTUS DONT L'HYPOPHYSE A ÉTÉ DÉTRUITE
PAR IRRADIATION LOCALISÉE AU MOYEN DE RAYONS X
DE LA RÉGION BUCCO-PHARYNGIENNE

Chez ces fœtus, les glandes sous-maxillaires sont présentes, mais moins étendues que chez les témoins. Elles sont formées d'acini assez larges, distants les uns des autres et moins nombreux que chez les témoins et de quelques canaux ; le tout groupé en lobules séparés par un mésenchyme lâche. Les noyaux de l'épithélium des acini sont plus allongés que normalement. La morphologie générale de la glande diffère donc légèrement de la morphologie normale ; ces différences peuvent tenir soit à l'absence d'hypophyse, soit au fait que l'ébauche des glandes salivaires était, au moment de l'irradiation, située en bordure de la zone traversée par le faisceau de rayons X ; elle a pu être, de ce fait, légèrement ou partiellement atteinte par les rayons. Quoiqu'il en soit, ces observations montrent que les glandes sous-maxillaires et rétro-linguales peuvent se développer et s'organiser chez les fœtus en l'absence d'hypophyse.

Ces constatations sont en accord avec des expériences récentes effectuées par divers auteurs, E. BORGHESI (1950), CL. GROBSTEIN (1953) qui montrent que la glande sous-maxillaire se développe et s'organise normalement en culture *in vitro*.

2. — FŒTUS DONT LA SOUS-MAXILLAIRE ET LA RÉTRO-LINGUALE
ONT ÉTÉ DÉTRUITES PRÉCOCEMENT PAR LES RAYONS X
(IRRADIATION DE LA RÉGION BUCCO-PHARYNGIENNE)

Dans ces expériences, l'absence des glandes salivaires est associée à la destruction d'autres organes (thyroïde, thymus). Ces fœtus se sont développés normalement (en dehors de la région irradiée) ce qui indique que les glandes salivaires n'exercent pas de fonction essentielle au cours de la vie fœtale ; d'ailleurs la sécrétion ne débute qu'à la fin de la vie fœtale (18 jours) dans la glande acineuse, ce qui fait penser que leur rôle fonctionnel débute probablement au moment de la naissance (chez le Rat, les travaux de J. C. PLAGGE (1938) ont montré que la glande était indispensable au maintien de la vie pendant les premiers jours qui suivent la naissance).

3. — FŒTUS DONT LES GLANDES GÉNITALES ONT ÉTÉ DÉTRUITES
PRÉCOCEMENT AU MOYEN DES RAYONS X

a) *Embryons mâles castrés*. — Nous avons étudié les glandes sous-maxillaires de 3 fœtus mâles castrés à l'âge de 13 jours et quelques heures. Deux de ces mâles ont des sous-maxillaires bien développées dont les acini sont légèrement plus larges que ceux des fœtus témoins. Chez le troisième, les acini sont un peu plus étroits, comparables à ceux d'un

mâle normal (il est possible que l'absence d'effet, observé chez ce fœtus, tienne au fait que l'irradiation a été effectuée à un stade un peu plus tardif).

b) *Embryons femelles castrées.* — Les glandes sous-maxillaires de ces embryons semblent n'avoir subi aucune modification. Elles restent de type femelle c'est-à-dire avec des acini légèrement plus larges que ceux des mâles.

Ces constatations indiquent :

— que les glandes sous-maxillaires et rétro-linguales peuvent se développer chez les fœtus des deux sexes en l'absence des glandes génitales ;

— que c'est vraisemblablement le testicule fœtal qui est responsable du léger dimorphisme sexuel que nous avons noté au début du 18^e jour de la vie fœtale.

RÉSUMÉ

La sous-maxillaire se différencie à partir d'une prolifération de l'épithélium buccal vers le 13^e jour de la vie fœtale.

Le bourgeon initial se ramifie et se divise en lobules formés de petits amas épithéliaux.

Vers le 17^e jour les amas épithéliaux commencent à s'organiser en acini.

A la naissance, les acini et les canaux excréteurs sont bien individualisés.

La destruction de l'hypophyse ou des gonades chez les fœtus, par irradiation localisée, n'empêche pas la sous-maxillaire de se développer normalement.

ADDENDUM

Plusieurs auteurs ont récemment entrepris une série de recherches concernant les possibilités de développement *in vitro* des glandes sous-maxillaires.

BORGHESE E. (1950) a montré que le bourgeon de la sous-maxillaire, prélevé sur un embryon de 13 ou 14 jours et mis en culture, se développait et se ramifiait. Les ramifications se renflent à leurs extrémités pour former des lobules. Quatre ou cinq jours après la mise en culture, on voit, sur coupes histologiques, que ces lobules sont formés d'acini bien différenciés et que le canal principal de la glande a donné naissance à des tubes et des tubules. L'auteur a observé dans quelques cellules des acini une sécrétion ayant les mêmes affinités tinctoriales que celle observée dans les cellules de sous-maxillaire d'embryons de même âge (18 jours). Le développement du bourgeon de la sous-maxillaire se fait néanmoins beaucoup plus lentement *in vitro* que chez l'embryon, le canal principal (canal de Warton) et les tubes ont tendance à se dilater énormément. Enfin, BORGHESE E. a observé que le développement *in vitro* de la sous-maxillaire se fait beaucoup mieux si on prélève, avec le bourgeon, la capsule mésenchymateuse qui l'entoure. En l'absence de cette capsule, le développement est presque nul.

GROBSTEIN CL. (1953) a repris les expériences de BORGHESE et a précisé « que le mésenchyme condensé qui constitue la capsule de la sous-maxillaire est nécessaire

au développement de cette glande *in vitro*. Ce mésenchyme possède des propriétés spécifiques qui sont nécessaires à la morphogénèse caractéristique du bourgeon. Un mésenchyme pris sur une autre partie de l'embryon, par exemple sur le mésonéphros, n'a pas ces propriétés ».

CHAPITRE III

DÉVELOPPEMENT POST-NATAL DE LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE

Dans les derniers jours de la vie fœtale, l'ébauche de la glande sous-maxillaire est formée d'un système d'acini et de canaux organisés en lobules. Après la naissance un troisième élément va se différencier : les tubes sécréteurs qui joueront un rôle important dans la physiologie de la glande adulte et présenteront des différences de développement dans les deux sexes. Nous allons étudier la différenciation des constituants de la sous-maxillaire à divers stades de la vie post-natale et l'apparition du dimorphisme sexuel.

Pour cette étude nous avons utilisé 54 jeunes Souris de notre élevage. Un mâle et une femelle de la même portée et dans trois portées différentes pour chaque âge, ont été sacrifiés à des intervalles de 5 jours, de la naissance à l'âge de 40 jours ; et à des intervalles de 10 jours, de l'âge de 40 à 60 jours. Les sous-maxillaires ont été pesées, fixées au Zenker-formol-acide acétique et colorées à l'hémalum-éosine. Nous avons prélevé et fixé également les ovaires, les testicules, les vésicules séminales, les surrénales et les thyroïdes. Dans les tableaux ci-joints nous indiquons les données pondérales de cette étude.

TABLEAU I

Développement de la glande sous-maxillaires des Souris femelles.

Age	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. mg.	Diamètre des tubes μ	Rapport tubuli/acini	Poids de la surrénale mg.
Naissance . . .	1,2	2,5			
5 jours . . .	2,4	5			
10 » . . .	3,5	7	24,9	0,14	1
15 » . . .	5,9	10,5	28,9	0,21	1,5
20 » . . .	9	19	29,8	0,24	1,5
25 » . . .	11,5	21	32,7	0,30	2
30 » . . .	13,5	22	34	0,34	2
35 » . . .	15,5	25	38	0,44	3
40 » . . .	17	27	38	0,48	3,5
50 » . . .	19	36	38,4	0,52	3,5
60 » . . .	23	38	38,7	0,56	4,5

TABLEAU II

Développement de la glande sous-maxillaire des Souris mâles.

Age	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. mg.	Diamètre des tubes μ	Rapport tubuli/ acini	Poids du testicule mg.	Poids de la vésicule séminal mg.	Poids de la surrénale mg.
Naissance .	1,3	3					
5 jours. .	2,6	6,5					
10 » . .	3,6	7,6	26	0,19	5,5		1
15 » » .	6,6	11	28,5	0,24	10		1
20 » . .	10	20	31,8	0,30	25	1,5	1,5
25 » . .	12	24	34,7	0,41	30	2	1,5
30 » . .	16	26	44,6	0,68	45	8,5	2
35 » . .	17	30	55,6	0,94	59	20	2,5
40 » . .	24	40	57,3	1,28	76	35	3
50 » . .	23	48	58,9	1,56	79	38	3,2
60 » . .	27	62	59,2	1,67	105	67	3,5

Les premiers stades du développement de la glande sous-maxillaire étant identiques dans les deux sexes jusqu'à l'âge de 20 jours, nous les étudierons ensemble. A partir du 20^e jour, nous décrirons successivement le développement de la glande chez les femelles puis chez les mâles

A. — Premiers stades du développement de la sous-maxillaire,
dans les deux sexes.

1) *A la naissance.* — Les glandes sous-maxillaires ont la forme de deux petits organes ovoïdes placés sous la peau du cou au-dessus des muscles qui entourent la trachée. Elles présentent une dépression à leur partir supéro-externe dans laquelle est inséré une petite glande arrondie, la rétro-linguale. A l'examen microscopique, on voit que la sous-maxillaire est constituée de lobules, très nettement séparés par des travées conjonctives les uns des autres. A l'intérieur de ces lobules, on distingue des canaux excréteurs présentant de courtes ramifications dont les extrémités forment des acini ; quelques acini sont formés d'une assise régulière de cellules ; ces cellules possèdent un protoplasme apical qui se colore légèrement en rose et semble contenir de la sécrétion, mais la plupart ont encore la forme de petits amas cellulaires irréguliers, et qui présentent de nombreuses mitoses. Dans le lobule, les canaux excréteurs des acini sont constitués d'une paroi formée d'une seule assise de cellules basses. Le noyau est en position basale et surmonté d'une faible couche de cytoplasme, la lumière est étroite. Cette structure contraste avec celle du canal excréteur général de la glande dont la paroi est formée de 2 ou 3 assises de cellules et dont la lumière est large.

2) *A 5 jours.* — Les acini sont bien organisés : ils sont formés, pour la plupart, de cellules assez claires dont le noyau, en position basale, a une forme de croissant plus ou moins aplati. Quelques autres acini, au contraire, contiennent un protoplasme grenu éosinophile. Les tubes excréteurs sont minces et à lumière étroite (pl. III, fig. 1).

3) *A 10 jours.* — Les lobules de la sous-maxillaire se sont rapprochés et sont moins distincts, la glande est devenue compacte. Beaucoup d'acini présentent de fines granulations roses ou une sécrétion jaunâtre qui distend les cellules. Dans chaque lobule on distingue des canaux excréteurs à large lumière qui présentent des ramifications sous forme de tubes très étroits pratiquement dépourvus de lumière, à trajet sinueux, dont la paroi est formée de noyaux sphériques ou ovoïdes très irrégulièrement disposés et souvent en mitose. Ces tubes étroits relient les acini aux canaux excréteurs du lobule. Ils représentent les ébauches des futurs canaux sécréteurs.

4) *A 15 jours.* — Les lobules sont constitués de lobes accolés les uns aux autres et limités par une fine travée conjonctive. La glande acineuse est tout à fait organisée et occupe la presque totalité de la sous-maxillaire. Les cellules contiennent une sécrétion homogène et le noyau fortement coloré est refoulé à la base de la cellule. Le système excréteur de la glande est très ramifié et présente des différenciations nettes : le diamètre des tubes décroît de leur base vers leur extrémité distale. On peut déjà distinguer les canaux excréteurs proprement dits avec une paroi basse, une lumière assez large ; les ramifications de ces canaux sont des tubes à paroi plus épaisses et à lumière plus étroite : ils représentent les futurs canaux excréteurs ; ces derniers se continuent par un tube très étroit contourné dont la paroi est formée de deux couches de cellules petites à noyau fortement coloré. Ce court tubule, qui représente l'ébauche du futur canal de Boll, est au contact des acini par son extrémité distale. Il y a des mitoses assez nombreuses dans la glande acineuse, moins dans les tubules (pl. III, fig. 2).

Les ovaires présentent des follicules à différents stades de croissance. Dans les parois des testicules on distingue les premiers stades de la spermatogonie allant jusqu'au spermatocyte du second ordre. La glande interstitielle est encore très peu développée. Les vésicules séminales ne contiennent pas de sécrétion, mais leurs cellules sont déjà hautes.

5) *A 20 jours.* — A cet âge, la portion sécrétrice des tubes est facilement identifiable dans les deux sexes. Elle est reconnaissable grâce au cytoplasme clair qui constitue la partie apicale des cellules qui tapissent sa paroi. Cette portion pâle des cellules est à ce stade encore faiblement développée chez les femelles (pl. III, fig. 3) tandis que chez les mâles (pl. III, fig. 4) ces mêmes cellules présentent, au-dessus du noyau, une aire claire assez bien développée. Ceci constitue la première apparition du dimorphisme sexuel ; pour cette raison nous étudierons, à partir de ce stade,

séparément l'évolution de la sous-maxillaire chez les femelles, puis chez les mâles.

La vésicule séminale à cet âge est encore petite, 3 ou 4 millimètres de longueur, elle ne pèse que 1,5 mg., mais l'examen histologique montre qu'elle est en activité sécrétrice intense; l'épithélium est élevé, formé de replis et sa lumière est remplie de sécrétion éosinophile. Les autres glandes annexes sont également en activité. Dans les testicules on distingue quelques petits îlots de glande interstitielle.

B. — Développement de la glande sous-maxillaire chez les souris femelles.

1) *A 25 jours.* — Deux faits sont à noter à ce stade :

a) L'élargissement des tubes qui vont devenir sécréteurs : les cellules de leur paroi sont plus hautes, le noyau occupe une position médiane dans la cellule et au-dessus de lui, on aperçoit maintenant une zone de cytoplasme aréolaire clair, des stries éosinophiles sont bien visibles dans la partie basale de la cellule. Les tubes excréteurs, au contraire, ne sont formés que de cellules cubiques basses, sans partie apicale claire.

b) Dans la glande acineuse, de nombreux acini s'hypertrophient deviennent éosinophiles et tranchent nettement sur l'aspect clair des autres.

2) *A 30 jours.* — L'image histologique présentée par la sous-maxillaire est à peu près identique à celle du stade précédent (pl. IV, fig. 1).

3) *A 35 jours.* — La différenciation des tubes sécréteurs se poursuit les cellules de leurs parois sont devenues plus hautes, plus riches en cytoplasme apical, celui-ci conserve presque toujours une structure aréolaire. Cependant dans quelques tubes apparaissent les premiers signes de sécrétion : alors les cellules n'ont plus de stries basales éosinophiles et les noyaux sont rejetés vers la base de la cellule.

4) *A 40 jours.* — Les tubes sécréteurs s'élargissent légèrement mais les cellules de leurs parois restent claires avec un cytoplasme aréolaire (pl. IV, fig. 3).

5) *A 50 jours.* — La glande sous-maxillaire présente l'aspect d'une glande adulte; nous la décrirons dans le chapitre suivant.

C. — Développement de la glande sous-maxillaire chez les souris mâles.

1) *A 20 jours.* — Le réseau tubulaire tranche déjà nettement sur la glande acineuse. Les tubes sont légèrement plus larges que ceux des sous-maxillaires des femelles du même âge. Les cellules possèdent un

protoplasme basal strié éosinophile et quelques-unes, un protoplasme apical aréolaire, mais qui ne présentent pas encore de granulations. La glande acineuse a la même organisation que celle des femelles.

2) *A 25 jours.* — Le développement de la glande tubuleuse s'accroît. Les cellules qui traversent les tubes sécréteurs sont plus hautes et le protoplasme apical plus abondant que dans le stade précédent, mais il est encore dépourvu de sécrétion. Les canaux de Boll, à l'extrémité des tubes, sont nettement visibles sous forme de deux rangées de noyaux séparés par une mince lumière. Certains acini sont bourrés de granulations roses. Il n'y a pas encore de spermatozoïdes dans le testicule, mais la glande interstitielle présente un léger développement.

3) *A 30 jours.* — A ce stade, la glande tubuleuse se développe énormément (pl. IV, fig. 2) les tubes s'élargissent, leur diamètre moyen passe de 34,7 à 44,6 μ . Les cellules qui les tapissent ont un aspect très différent de celui des stades précédents. Le noyau, toujours arrondi, est refoulé à la base de la cellule, qui présente une bande ergatoplasmique plus ou moins large; le protoplasme apical est abondant. Dans la plupart des cellules, il est encore clair et granuleux mais, chez quelques-unes, il est bourré de fines granulations roses. La vésicule séminale et les glandes coagulantes sont pleines de sécrétion. Dans les testicules la glande interstitielle est un peu plus développée et la tête des spermatozoïdes est formée.

4) *A 35 jours.* — Les tubes se sont considérablement élargis, ils atteignent les dimensions qu'ils présentent chez l'adulte (50 à 60 μ). Les cellules de leurs parois, hautes et cylindriques, sont bourrées de granulations.

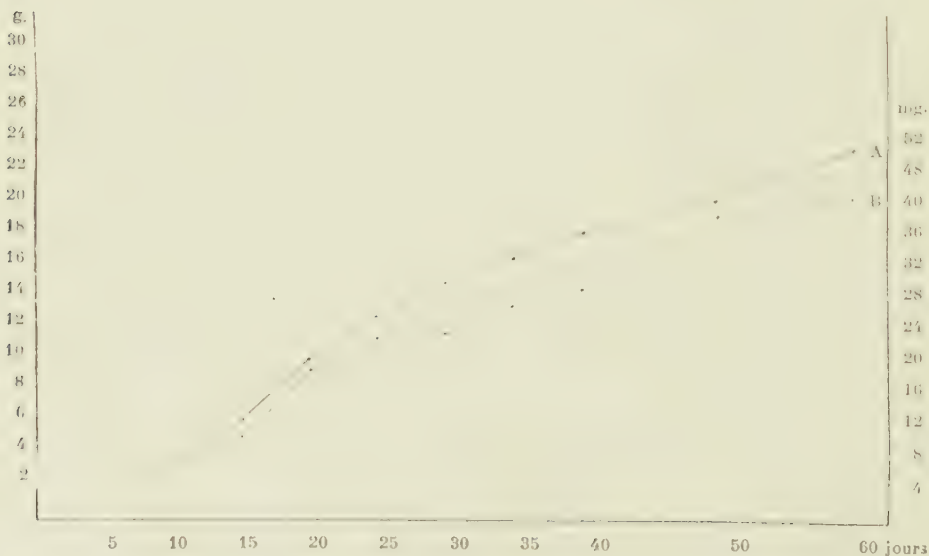


Fig. 1. — Poids du corps (A) et de la sous-maxillaire (B) en fonction de l'âge chez la Souris femelle.

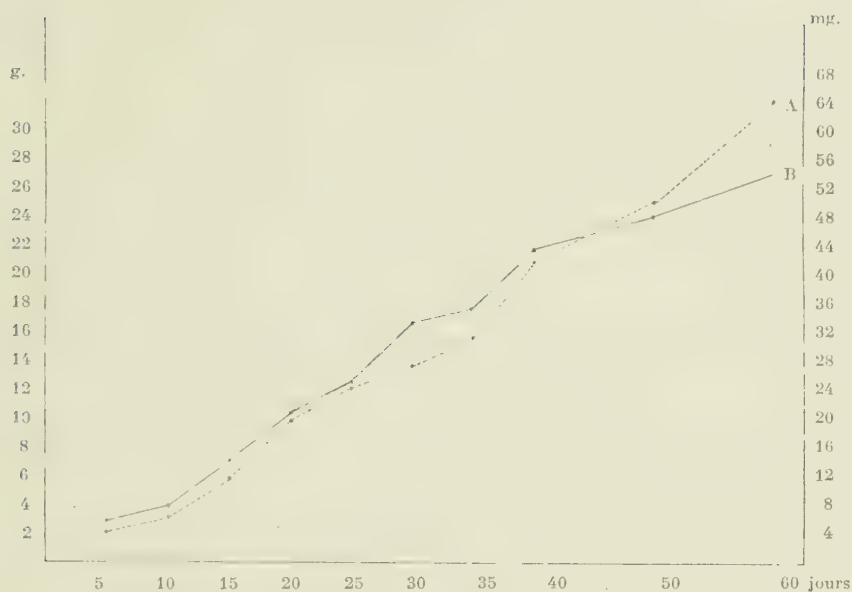


Fig. 2. — Poids du corps (B) et de la sous-maxillaire (A) en fonction de l'âge chez la Souris mâle.

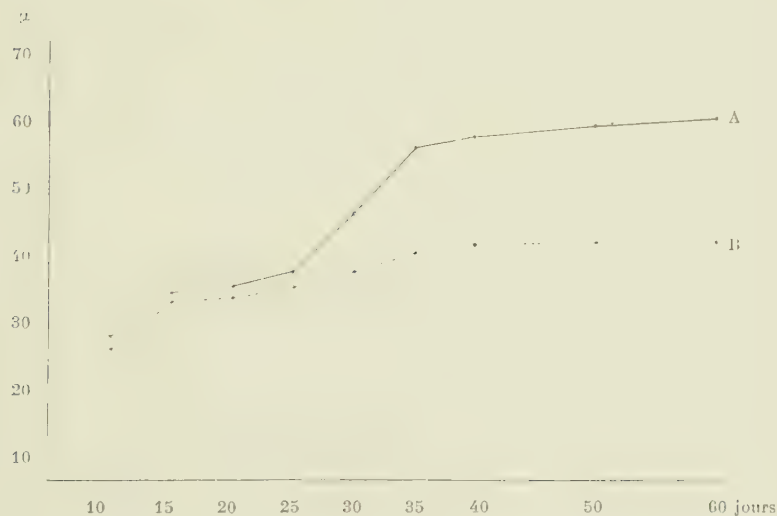


Fig. 3. — Évolution du diamètre des tubes sécréteurs de la sous-maxillaire en fonction de l'âge, chez les Souris mâles (A) et femelles (B).

Le noyau tout à fait aplati est refoulé à la base de la cellule dont tout protoplasme basal a disparu. Il y a de la sécrétion dans la lumière des tubes.

5) *A 40 jours.* — La glande tubuleuse s'hypertrophie encore (pl. IV, fig. 4) et la sous-maxillaire présente l'aspect d'une glande d'adulte ; nous la décrirons dans le chapitre suivant.

D, — Conclusion et résumé.

Cette étude du développement post-natal de la glande sous-maxillaire nous permet de mettre en évidence les faits suivants :

1) La glande sous-maxillaire présente une différenciation progressive et acquiert ses différences caractéristiques à des stades distincts du développement.

2) Le système des tubules et des acini se différencient déjà à la fin de la vie fœtale, l'identification histologique des tubes sécréteurs devient possible, dans les deux sexes, aux stades de 10 à 15 jours et l'activité fonctionnelle sécrétrice est décelable à 20 jours.

3) Le dimorphisme sexuel de la glande apparaît entre 20 et 25 jours (déjà à 20 jours, il existe une petite différence) et consiste en un plus grand développement de la portion sécrétrice des tubules dans le sexe mâle. L'étude de la vésicule séminale montre que cette glande commence à sécréter entre 15 et 20 jours, ce qui témoigne d'une stimulation androgène. Il est probable que c'est la même stimulation qui s'exerce sur la sous-maxillaire du mâle dès le stade de 20 jours. Cette glande est donc placée très précocement dans la sphère d'action des hormones testiculaires.

4) C'est entre 40 et 50 jours que la sous-maxillaire acquiert sa structure définitive.

CHAPITRE IV

STRUCTURE HISTOLOGIQUE

DES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES DES SOURIS ADULTES

Nous avons vu au cours de l'étude du développement comment se formaient les glandes sous-maxillaires. Elles sont constituées par deux éléments : une glande acineuse et un réseau tubuleux. Ce dernier comprend deux parties distinctes : les tubes excréteurs et les tubes sécréteurs. Le dimorphisme sexuel porte sur la partie sécrétrice des tubes (souvent désignée sous le terme de glande tubuleuse) et qui est beaucoup plus développée chez les mâles. C'est en se basant sur cette structure qu'il est possible d'étudier comparativement les glandes sous-maxillaires des mâles et des femelles. Pour cette étude, on dispose de trois critères :

1) On peut définir le développement relatif de la glande tubuleuse et de la glande acineuse d'après la méthode mise au point par R. CAUSSÉ et

A. LACASSAGNE (1942). Les auteurs ont utilisé les rapports surface des acini et surface des tubuli sur une coupe histologique. Pour établir ce rapport on projette une préparation microscopique sur une feuille de papier. On dessine sur cette feuille les contours des tubules qui se présentent dans un champ microscopique. Ensuite, on découpe les contours des tubules et on pèse les tubes découpés ; le restant de la surface circulaire, découpée représente approximativement la surface de la glande acineuse. On fait un rapport de poids des deux éléments : c'est le rapport tubuli-acini.

2) On peut apprécier le degré de développement des tubes sécréteurs, en mesurant leur diamètre. On en mesure 10 ou 20 (ils varient peu de dimensions dans une même glande) et on fait la moyenne. Cette mesure du diamètre donne une représentation fidèle de l'état de développement des tubes sécréteurs et nous nous en servirons tout au long de ce travail.

3) Enfin l'étude microscopique de la structure des tubes et de leurs granulations permet de déceler leur plus ou moins grande activité sécrétrice. Nous étudierons la glande sous-maxillaire des Souris adultes d'abord chez les femelles, puis chez les mâles. Cette étude porte sur de nombreux animaux qui ont été étudiés spécialement ou comme témoins dans différentes expériences. Nous donnons dans 2 tableaux les données pondérales relatives à 20 ♂ et à 20 ♀.

I. — Étude de la glande sous-maxillaire des Souris femelles.

Chez les femelles, la glande sous-maxillaire est peu bombée, elle est lisse et de couleur rosée. Elle pèse de 35 à 40 milligrammes chez les femelles pesant de 18 à 26 grammes.

L'étude histologique de la glande montre que la glande acineuse est proportionnellement plus développée que la glande tubuleuse. CAUSSÉ et LACASSAGNE (1942), étudiant 17 Souris femelles de la lignée R. III, dont le poids moyen était de 20 g, ont établi que le rapport $\frac{\text{tubuli}}{\text{acini}}$ était de 0,57.

En faisant une reconstitution pondérale d'une glande (1942) ils ont trouvé que le poids des acini était de 14,75 mg. soit 60 0/0 du poids total de la glande et que le poids des tubes était de 9,76 mg. soit 40 0/0.

La glande acineuse est formée d'acini séreux, chacun comprend de 3 à 5 cellules dont le noyau très riche en chromatine est entouré d'une petite zone cytoplasmique très basophile alors que tout le reste de la cellule est formé d'un cytoplasme aréolaire clair. Un certain nombre de ces cellules est binucléé. Les cellules des acini sont appuyées sur la face interne d'une vitrée sur laquelle se trouvent des cellules épithéliales à noyaux aplatis et fortement colorés.

Le réseau des tubes a pour point de départ le canal collecteur de la sous-maxillaire qui se ramifie et s'arborise finement à travers la glande acineuse. Dans ce réseau on distingue 4 parties : a) le canal collecteur ;

b) les tubes excréteurs ; c) les tubes sécréteurs ; d) les segments de Boll qui réunissent le réseau tubulaire aux acini.

a) *Le canal collecteur*, ou canal de Wharton, est beaucoup plus large que les canaux excréteurs proprement dits. Sa paroi est formée de 2 couches de cellules irrégulièrement disposées et plus ou moins allongées.

b) *Les tubes excréteurs* vont en s'amincissant depuis le canal collecteur jusqu'aux canaux sécréteurs. Leur paroi est formée d'une seule couche de cellules basses et cubiques avec un gros noyau sphérique situé au pôle apical de la cellule ; le protoplasme présente des stries éosinophiles dans sa partie basale. Les tubes excréteurs se terminent brusquement en tant que tubes excréteurs pour former 2 ou 3 tubes sécréteurs qui se ramifient à leur tour en d'autres tubes sécréteurs. Le passage se fait sans transition : on voit brusquement côte à côte une cellule du tube sécréteur à base striée et une cellule du tube sécréteur pourvue d'un large cytoplasme aréolaire.

c) *Les tubes sécréteurs*, chez les femelles, restent étroits (ils mesurent de 36 à 42 μ de diamètre) et peu ramifiés. Les cellules de leur paroi ont un noyau sphérique, situé vers la base de la cellule ; le cytoplasme basal présente des stries éosinophiles. Ces stries éosinophiles représentent le chondriosome sous forme de mitochondries disposées en files de bâtonnets sériés. Le chondriosome arrive au niveau du noyau et dans sa partie sous-nucléaire il fait place à un protoplasme apical clair et aréolaire contenant de fines granulations peu abondantes. Quelques cellules présentent une activité sécrétrice un peu plus intense. Leur noyau est refoulé vers la base de la cellule, les stries éosinophiles disparaissent et le protoplasme apical abondant contient de fines granulations colorées en rose par l'éosine. Les cellules sont légèrement turgescents ; elles sont plus ou moins abondantes, mais généralement en quantité plus faible que les cellules claires (pl. V, fig. 1 et 3).

d) *Les segments de Boll* sont des tubes très étroits, beaucoup plus étroits que les tubes sécréteurs ; ils apparaissent comme un prolongement de l'extrémité distale du tube excréteur qui se rétrécit brusquement. Les segments sont en général fortement contournés. Dans leurs parois on distingue deux assises, se chevauchant plus ou moins, de noyaux petits, irréguliers et fortement colorés par l'hémalum. Les segments sont, dans l'ensemble de la glande, peu visibles ; mais lorsqu'on les rencontre en section transversale, on voit qu'ils possèdent une lumière circulaire très nette. Par leur extrémité distale ils viennent au contact des acini. L'ensemble de la glande est subdivisé en lobes par des travées conjonctives et un réseau vasculaire suit le réseau tubulaire. On trouve assez souvent de petits amas de lymphocytes.

Les sous-maxillaires ont déjà leur aspect définitif chez les femelles âgées de 50 jours ; cependant, jusqu'au 3^e mois, l'activité sécrétrice peut s'accroître légèrement et les tubes atteindre un diamètre moyen de 42 μ chez certaines femelles. Ensuite, la glande sous-maxillaire ne se modifie plus sauf chez les femelles gestantes et les femelles âgées.

TABLEAU I

Étude pondérale des glandes sous-maxillaires des Souris femelles.

Numéro de la souris	Age de la souris au sacrifice mois	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.
1858	2	20	38	39,8	4,7
1860	2	20	36	37,3	5
1859	2	21	37	38,0	4,3
1611	2	23	38	38,7	4
1158	3	25	38	39	3,5
1274	3	22	35	37,7	5,5
1510	3	21	40	36,0	3,2
1274	3	22	35	37,6	5
1387	4	18	33	35,5	4,2
1374	4	23	39	35,6	3,7
418	4	27	35	41	4
466	4	20	37	40,7	3
1407	6	26	36	39,8	3,2
1416	6	20	36	38,9	5
1491	6	22	35	37,3	3,7
1501	6	22	39	38,7	3,5
773	6	21	40	37,8	6,2
889	6	22	36	38,8	4,2
2037	6	20	41,5	38,0	4,5
2059	6	20	41	39,5	6

État de développement de la glande sous-maxillaire chez les Souris femelles gestantes.

Chez les femelles gestantes l'activité sécrétrice de la glande tubuleuse est légèrement stimulée. Cette stimulation se produit surtout vers le milieu de la gestation entre le 10^e et le 15^e jour. A ce stade, les tubes de la glande tubuleuse sont larges et dépassent 42 μ de diamètre. Ils sont tapissés de cellules hautes, très colorées et contenant toutes de nombreuses granulations. La sécrétion est si abondante qu'elle constitue de véritables gouttelettes de sécrétion à l'intérieur des cellules ou dans la lumière des tubes (pl. VI, fig. 2). Cependant, dans les lignées que nous avons étudiées, cet hyper-développement n'atteint jamais celui réalisé chez les mâles ⁽¹⁾.

A la fin de la gestation les tubes sont encore larges, mais tapissés presque uniquement de cellules claires. Celles-ci sont encore hautes, leur protoplasme apical est abondant et aréolaire mais ne contient pas de graisses de sécrétion ou seulement de fines granulations peu abondantes.

⁽¹⁾ H. HARVEY (1952) décrit chez les Souris gestantes un développement de la tubuleuse tout à fait comparable à celui que présente cette glande chez les Souris mâles.

*État de développement de la glande sous-maxillaire
chez les femelles âgées.*

Certaines femelles âgées de plus de 12 mois présentent une masculinisation de leur glande sous-maxillaire (J. RAYNAUD, 1943). Les tubes sont plus nombreux que dans les glandes de femelles plus jeunes (le rapport tubuli/acini est supérieur à 1) et ils sont plus larges, leur diamètre moyen dépasse fréquemment $42\ \mu$ et atteint quelquefois $48\ \mu$. En même temps, l'activité sécrétrice de ces tubes est augmentée. Les cellules qui les tapissent sont bourrées de granulations et on voit des gouttelettes de sécrétion dans leur lumière (pl. VI, fig. 3). Nous avons trouvé cette hypertrophie de la glande tubuleuse chez 6 des 13 femelles âgées de 14 à 20 mois que nous avons étudiées. Chez ces femelles, les ovaires présentaient des formations lutéiniques importantes (2 à 4 corps jaunes). Chez quelques-unes des 7 autres femelles de cet âge, les tubes ne sont pas beaucoup plus nombreux ni plus larges que normalement, mais la sécrétion est plus active. Les tubes sont presque entièrement tapissés de cellules à granulations. Enfin chez les dernières, la glande sous-maxillaire ne présente aucune modification, si ce n'est quelquefois des tubes un peu élargis, mais sans stimulation de la sécrétion.

TABLEAU II

État de développement du segment tubuleux de Souris femelles âgées.

Age de la souris au sacrifice mois	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. mg.	Rapport tubuli acini	Diamètre des tubes μ
14	28	67	2,12	46
14	24	50	1,40	43,5
15	27	43	0,46	40
15	25	30	0,70	48,3
16	22	36	0,98	46
17	25	48	1,18	43
19	24	40	0,68	41
19	25	52	1,31	42,8
19	24	48	0,85	40
19	24	46	0,83	39
19	23	51	0,76	41,3
19	24	52	0,92	42,0

Il est intéressant de constater cette masculinisation de la glande sous-maxillaire chez les femelles âgées, car nous verrons que le même phénomène se produit chez les femelles castrées.

Nous envisagerons au chapitre de la castration le rôle éventuel de la surrénale et de la thyroïde dans la stimulation de l'activité sécrétrice du segment tubuleux des femelles, au cours de la gestation et avec l'âge.

II. — Étude des glandes sous-maxillaires des Souris mâles.

La glande sous-maxillaire des Souris mâles est plus volumineuse que celle des femelles ; elle est bombée, de couleur blanchâtre et d'un aspect un peu grenu. Elle pèse de 15 à 60 milligrammes chez les animaux pesant de 22 à 28 grammes.

Les constituants fondamentaux de la glande sont les mêmes que chez les femelles, mais les tubes sécréteurs sont beaucoup plus développés et plus nombreux ; ils couvrent la presque totalité de la glande. CAUSSÉ et LACASSAGNE (1942) ont établi, sur 20 mâles R. III, pesant en moyenne 25 grammes, un rapport tubuli/acini de 1,54. En faisant une reconstitution pondérante d'une glande pesant 50 milligrammes, ils ont trouvé que le poids des acini est de 21,35 mg., soit 43 0/0 du poids total de la glande, alors que le poids des tubuli est de 28,65 mg. soit 57 0/0.

Ce qui est frappant à l'examen histologique des coupes de la glande, c'est de voir que celle-ci est presque entièrement constituée par les tubes sécréteurs, qui sont très larges et très ramifiés et entre lesquels la glande acineuse paraît comprimée (pl. V, fig. 2). Les tubes mesurent de 50 à 60 μ de diamètre. Les cellules qui forment leurs parois sont hautes et larges ; elles ne présentent pas de protoplasme basal strié, leur noyau est aplati à la base de la cellule et elles sont entièrement bourrées de granulations (pl. V, fig. 4). Colorées par l'éosine, celles-ci ont la forme de petits granules sphériques, contigus, très serrés, qui s'évacuent dans la lumière des tubes en formant de grosses gouttes ou mêmes de petites flaques de sécrétion. Dans les préparations colorées par le Mallory, la sécrétion apparaît sous forme de gros grains qui emplissent toute la cellule. Toutes les cellules en contiennent tellement qu'on ne distingue plus les limites cellulaires ; on voit seulement dans les tubes une bordure continue de grains plus ou moins gros et bien délimités, oranges ou rouges.

Mais certaines sous-maxillaires présentent un aspect un peu différent de celui-ci. Dans ces glandes, les tubes semblent s'être vidés de leur sécrétion ; ils sont toujours aussi larges, mais plus clairs et on ne distingue pas de gouttelettes de sécrétion dans leur lumière. Leurs cellules ne contiennent que de fines granulations et leurs noyaux arrondis ne sont pas colorés à la base de la cellule. Ils sont entourés d'un cytoplasme foncé, qui débordé légèrement en avant du noyau. Ce cytoplasme foncé, basophile, est constitué par des acides ribonucléiques. Après fixation au Carnoy et coloration par le vert de méthyle pyronine, ils apparaissent sous forme d'un cytoplasme granuleux fortement pyroninophile. Ils n'apparaissent plus après traitement par la ribonucléase. Les acides ribonucléiques représentent l'ergatoplasme étudié par les anciens auteurs (A. PRENANT, 1910 ; E. LAGUESSE, 1924) dans les glandes salivaires. L'ergatoplasme apparaît au début de la période d'activité sécrétoire des cellules, quand celles-ci sont en période d'élaboration et préparent le produit de sécrétion. Il n'est plus visible quand l'activité sécrétrice diminue et que les cellules sont bourrées de granulations.

On peut donc distinguer deux phases dans l'activité sécrétrice de la glande tubuleuse : une phase d'élaboration caractérisée par la présence de ribonucléines abondantes à la base des cellules et de peu de granulations dans leur cytoplasme apical ; et une phase de sécrétion dans laquelle les ribonucléines ne sont plus visibles et où les grains de sécrétion sont très abondants. La glande toute entière présente l'une ou l'autre de ces phases. La phase d'élaboration doit être rapide car on la rencontre rarement ; par contre, nous verrons qu'elle apparaît régulièrement chez les animaux traités par la testostérone et sacrifiés dans un délai déterminé après l'injection de l'hormone. Au contraire des cellules tubuleuses, les cellules acineuses présentent d'une façon constante, une zone basale de ribonucléines.

Le mécanisme de l'excrétion des grains de sécrétion dans la lumière des tubes est assez difficile à étudier chez les animaux normaux ; aussi nous avons tenté d'exagérer cette excrétion en soumettant des Souris mâles à des injections de pilocarpine. Les processus d'excrétion sont alors bien visibles et sont les suivants : chez les animaux sacrifiés 10 minutes après l'injection, on voit que la sécrétion des cellules tubuleuses s'est assemblée à la partie apicale de la cellule ; les grains ont conflué pour former une grosse flaque de sécrétion séparée de la lumière par une mince couche de cytoplasme. Cette flaque finit par faire hernie et déchire la membrane cellulaire, entraînant avec elle, dans la lumière du tube, des fragments de cytoplasme. Ce phénomène rappelle celui qui se produit dans les glandes mammaires, où on voit des grains de lipides entourés de cytoplasme dans la lumière des alvéoles. Il est possible que sous l'action de la pilocarpine le processus de la sécrétion soit plus brutal que normalement.

Une demi-heure après l'injection, la sécrétion est moins abondante et semble s'évacuer plus lentement. Cependant on observe encore la déchirure de la membrane cellulaire au niveau où la sécrétion s'évacue.

Une heure après, la glande présente un aspect un peu différent : les cellules des tubes sont claires et les granulations qu'elles contiennent sont fines. On voit à leur base une zone de cytoplasme foncé constitué par des ribonucléines. Il semble que la cellule vidée de sa sécrétion en prépare une nouvelle. Ce qui diffuse dans la lumière est une substance plus fluide et moins éosinophile. On note également que la glande acineuse est très vacuolaire et que ses cellules présentent à leur base une zone importante de protoplasme basophile.

Une heure et demie après, la sécrétion complètement reformée, s'évacue par le même processus que nous avons décrit au début.

Ainsi dans un délai de 3 heures après une injection de pilocarpine, on assiste : 1) à l'excrétion de la sécrétion des cellules qui se vident complètement ; 2) à l'élaboration d'une nouvelle sécrétion ; 3) enfin à l'excrétion de celle-ci.

Il est difficile de comparer le mécanisme de l'excrétion des grains qui se produit consécutivement à une injection de pilocarpine à celui qui se

produit chez les animaux normaux. Chez ceux-ci, les cellules sont bourrées de grains de sécrétion qui confluent pour former des gouttes. Mais ces gouttes ne sont pas aussi volumineuses que dans le cas précédent. D'autre part, la lumière des tubes est elle-même remplie de sécrétion et on distingue mal la membrane cellulaire qui sépare la sécrétion qui est encore à l'intérieur de la cellule de celle qui est à l'extérieur. Il semble cependant que celle-ci se déchire au moment de l'évacuation des grains. A ce processus, se superpose peut-être une diffusion plus lente qui se fait à travers la membrane.

TABLEAU III

Etude pondérale des sous-maxillaires des Souris mâles.

Numéro de la souris	Age de la souris au sacrifice mois	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tuçes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.
1414	2	22	39	59,2	2
2234	2	26	55	58,5	3
1998	3	24	52	55,2	2,7
241	3	23	44	54,9	3
2205	3	21	43	59,2	3,8
1990	4	24	65	55,9	3,2
1966	4	24	49	53,6	3,2
1000	4	26	53	60	4
1485	5	25	45	52,7	3
777	5	24	42	65,5	3,2
786	5	20	53	54,5	3,2
2063	6	23	61	54,9	3
2064	6	21	60	55,2	3,8
2068	6	26	53	54,1	3,4
2101	6	26	55	60	2,8
2109	6	25	45	57,0	3,5
2126	6	25	56	60,3	3
2165	6	27	52	53,8	3,4
2235	6	25	56	59,3	3,5
2237	6	24	54	57,2	3,0

ADDENDUM

Voici quelques brèves données relatives à la vascularisation et à l'innervation des glandes sous-maxillaires.

Les glandes sous-maxillaires reçoivent des vaisseaux issus de la carotide externe qui pénètre dans l'épaisseur de la glande et s'y divise en rameaux de plus en plus ténus qui se résolvent finalement en réseau capillaire dont les mailles enserrent les acini. Les veines issues de ces réseaux se jettent dans la veine faciale.

La sous-maxillaire et la rétro-linguale sont desservies par trois types de fibres nerveuses : 1) des fibres sympathiques post-ganglionnaires qui dérivent du ganglion sympathique cervical et arrivent aux glandes respectives en suivant les parois des branches de l'artère carotidienne ; 2) des fibres parasymphatiques qui sont dérivées des cellules du noyau salivaire supérieur et parviennent par le 7^e nerf cranial et la corde du tympan pour s'anastomoser en une série de petits ganglions dans la

région sous-maxillaire d'où sortent les fibres post-ganglionnaires qui entrent dans la sous-maxillaire et la rétro-linguale ; 3) enfin des fibres sensitives qui partent des glandes et passent dans le système nerveux central par l'intermédiaire des branches du nerf trijumeau.

La destination ultime des fibres nerveuses dans la glande n'est pas exactement connue. E. STORMONT (1932), qui a expérimenté sur le Lapin, pense que le sympathique et le parasympathique sont en relation avec le processus de la sécrétion. Les cellules homéochromes (correspondant aux cellules acineuses, chez la Souris) seraient innervées par des fibres parasympathiques alors que les cellules tropochromes (qui sont comparables aux cellules tubuleuses) seraient innervées par des fibres sympathiques.

Cependant, K. S. SNELL et J. R. GARRETT (1958) qui ont étudié l'activité cholinestérasiqne des nerfs de la sous-maxillaire et de la rétro-linguale, chez la Souris, ont vu qu'un réseau très fin entoure les acini et que les canaux sécréteurs et excréteurs sont également entourés d'un très fin réseau nerveux qui est englobé dans le tissu conjonctif sous-jacent. Pour ces auteurs, les deux sortes de cellules, acineuses et tubuleuses sont innervées par les fibres parasympathiques et l'activité cholinestérasiqne qu'ils ont mis en évidence dans ces fibres seraient en relation avec le passage de la sécrétion à travers les parois cellulaires.

RÉSUMÉ

L'étude des glandes sous-maxillaires des Souris adultes des deux sexes permet de préciser les différents critères qui caractérisent le dimorphisme sexuel de cette glande et qui sont les suivants :

1) L'aspect *in situ* de la glande : chez les mâles les glandes sont bombées, fermes, de couleur blanchâtre et d'aspect grenu ; chez les femelles, elles sont plates, lisses et de couleur rosée.

2) La différence de poids : les sous-maxillaires pèsent de 50 à 60 milligrammes chez les mâles alors qu'elles ne pèsent que de 35 à 45 milligrammes chez les femelles.

3) Le développement considérable de la glande tubuleuse chez les mâles : le rapport tubuli/acini est en moyenne de 1,50 dans les glandes sous-maxillaires mâles, alors qu'il n'est que de 0,58 dans les glandes sous-maxillaires femelles. Par conséquent l'élément tubuleux est prépondérant chez les mâles alors que chez les femelles c'est l'élément acineux qui prédomine. Corrélativement, la largeur des tubes est beaucoup plus grande chez les mâles (ils mesurent de 50 à 60 μ) que chez les femelles (ils ne mesurent que de 38 à 42 μ).

4) La différence d'activité sécrétrice de la glande tubuleuse. Cette activité est intense chez les mâles ; les cellules sont bourrées de granulations et une sécrétion abondante emplit la lumière des tubes. Elle est très faible chez les femelles ou seules quelques cellules de cette glande contiennent de fines granulations.

CHAPITRE V

ÉTUDE HISTOLOGIQUE ET HISTOCHIMIQUE
DE LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE

La glande sous-maxillaire de la Souris et de la plupart des Rongeurs, a cette originalité de présenter des tubes sécréteurs qui ressemblent à des tubes muqueux et cependant ne sont pas colorés par les colorants du mucus. Cette particularité n'avait pas échappé aux anciens auteurs et RANVIER les avait désignés sous le nom de tubes pseudo-caliciformes.

Nous avons recherché comment se colorent ces tubes par les méthodes histologiques courantes et nous avons effectué quelques réactions histo-chimiques dans le but de déceler la nature chimique de leur sécrétion.

1. — RÉACTIONS HISTOLOGIQUES COURANTES

Après fixation au Zenker ou au Bouin et coloration par l'hémalum-éosine, la sous-maxillaire présente une glande acineuse colorée en violet pâle, sur laquelle tranche la couleur rose vif des tubes à grains. La sécrétion de ces tubes est fortement éosinophile. Elle se colore également par l'orange G : après coloration, suivant la technique de Mallory, les granulations sont colorées en rouge vif qui contraste avec le fond bleu constitué par la glande acineuse. Elles se colorent également par la fuchsine.

Par contre, les granulations ne sont pas colorées par l'hématoxyline, ni les colorants du mucus. Après coloration par le carmin de Best ou le carmin de Meyer, la glande rétro-linguale est fortement colorée en rose pourpre, la glande acineuse est faiblement teintée et les tubes sécréteurs restent complètement incolores.

2. — RÉACTIONS HISTOCHIMIQUES

Les réactions histochimiques que nous avons étudiées sont les suivantes :

a) *Recherches du glycogène.* — Aucune coloration des tubes sécréteurs ou de leur sécrétion n'a été obtenue par la méthode du carmin de Best ou de Meyer soit après fixation à l'alcool absolu, soit après fixation au Bouin ou au Carnoy.

b) *Recherches des mucopolysaccharides ou des mucoprotéines.* — La méthode de Hotchkiss-MacManus a été utilisée pour cette étude. Les glandes salivaires sont fixées 24 heures au liquide de Orth. Les coupes sont traitées

par l'acide periodique, colorées par le réactif de Schiff (fuchsine sulfureux), lavées dans la solution sulfureuse, puis à l'eau distillée. Cette réaction donne les résultats suivants : dans la rétro-linguale la coloration est intense, elle se présente sous forme de grosses granulations rouge pourpre qui occupent toute la cellule, sauf la bande ergatoplasmique basale qui reste incolore. La parotide n'est pas colorée. Dans la sous-maxillaire, la glande acineuse présente une coloration assez intense due au fait que les fines granulations des cellules acineuses sont colorées en rose vif. Par contre, la glande tubuleuse reste complètement incolore, à l'exception d'une mince frange rose pâle qui apparaît au pôle apical des cellules. La sécrétion dans les canaux excréteurs importants est colorée en rose. Ceci est sans doute dû au fait que la sécrétion des tubes et celle des acini sont mélangées. La glande sous-parotidienne est colorée en rose vif comme la glande acineuse.

c) *Recherches des lipides.* — Les glandes ont été fixées au formol neutre, coupées au microtome à congélation et colorées au Soudan III. On voit apparaître dans toute la glande acineuse une coloration diffuse orange pâle. Par contraste, les tubes sécréteurs sont incolores. Seul le protoplasme basal de leurs cellules est faiblement teinté, mais la sécrétion aussi bien dans les cellules que dans la lumière des tubes n'est pas colorée.

d) *Recherches du cholestérol.* — Les réactions de Schultze et de Romieu (acide sulfurique, anhydride acétique) pour mettre en évidence le cholestérol n'ont donné que des résultats négatifs.

e) *Recherches des protides.* — La réaction de Millon, faite d'après la méthode de Bensley, n'a donné qu'une très faible teinte orange pâle pour tous les constituants de la glande, même après un séjour de la coupe dans le réactif pendant 24 heures à 37°. Le même résultat a été obtenu avec une variante de la réaction de Millon décrite par POLLISTEN et destinée à mettre en évidence la tyrosine et le tryptophane.

Par contre, la réaction à la ninhydrine (technique de Berg) : fixation au formol neutre, coupes à congélation, application de la solution de ninhydrine à 0,20/0 pendant 2 minutes à ébullition) a donné une coloration bleu intense dans les tubes sécréteurs. La sécrétion est colorée dans les cellules et également dans la lumière des tubes. Tout le reste de la glande et en particulier la glande acineuse reste incolore. Chez les femelles, la coloration bleue est également limitée aux tubes sécréteurs et elle est moins intense que chez les mâles.

f) *Recherches des substances à groupements SH libres ou liés.* — Le nitroprussiate n'a donné aucune coloration ni après traitement des coupes par le cyanure de potassium, ni après traitement par l'acide trichloracétique.

Réactions histochimiques de la sous-maxillaire.

Réactions effectuées	Glande acineuse	Glande tubuleuse
Carmin de Best (glycogène)	0	0
Soudan III (lipides)	Coloration orangée diffuse	0
Schultze (cholestérol)	0	0
Romieu (cholestérol)	0	0
Hotchkiss (polysaccharides)	Coloration rose vif	0
Millon (d'après BENSLEY)	0	0
» (d'après POLLISTEN)	0	0
Ninhydrine	0	Coloration bleue intense dans les cellules des tubes et dans la sécrétion.
SH libres (nitroprussiate avec ac. tri- chloracétique)	0	0
SH liés (avec cyanure de potassium) . .	0	0

DISCUSSION

Les résultats que nous avons obtenus concordent pour la plupart avec ceux obtenus par les auteurs qui ont fait des études histologiques et histochimiques des glandes salivaires (L. RANVIER, 1886 ; A. TUPA, 1926 ; R. BENSLEY, 1908 ; plus récemment, Mme Th. FEYEL-CABANNES, 1947 ; E. STORMONT, 1932 ; L. C. JUNQUEIRA et ses collaborateurs 1957 ; C. P. LEBLOND, 1950 ; M. GABE, 1950).

Cependant JUNQUEIRA et ses collaborateurs ont obtenu avec une variante de la réaction de Millon (chauffage des coupes à 60° d'après la méthode de Bensley et Gersh) une coloration rouge pourpre dans les granulations des tubes sécréteurs des Souris mâles adultes, réaction paraissant indiquer à ce niveau la présence d'acides aminés à noyaux aromatiques. D'autre part, l'utilisation de la méthode de Hopkins leur a montré la présence de groupements bisulfides liés aux protéines.

LEBLOND a obtenu une réaction E. S. A. légèrement positive au niveau des tubes sécréteurs, alors que nous l'avons trouvée complètement négative (les photographies données par cet auteur ne sont pas démonstratives, la glande tubuleuse ne paraissant pas colorée) et conclut à la présence de

mucopolysaccharides ou de muco-protéines dans les granules de sécrétion.

En résumé les réactions histologiques et histochimiques que nous avons utilisées montrent que les grains de sécrétion de la glande tubuleuse ne contiennent ni glycogène, ni cholestérol, ni lipides. La réaction F. S. A. négative semble indiquer qu'ils ne contiennent pas non plus de mucopolysaccharides ou de muco-protéines en quantité décelable.

Par contre, la mise en évidence d'une coloration intense avec la ninhydrine indique que la sécrétion de la glande tubuleuse contient soit des acides α -aminés libres, soit des polypeptides ou des protéines possédant le groupement $\text{CO}_2\text{H} - \text{CH} - \text{NH}_2$.

Il nous paraît intéressant de rapprocher cette réaction positive avec la ninhydrine du fait que BERNFELD et ses collaborateurs (1947, 1948 et 1950) ont constaté que l'amylase α (amylase salivaire) donne une forte réaction *in vitro* avec cette substance. La coloration intense que nous avons obtenue dans les tubes sécréteurs est peut-être en relation avec la présence d'amylase dans leur sécrétion. L'étude de l'activité enzymatique de la sous-maxillaire qui sera étudiée dans un autre chapitre, confirmera cette hypothèse.

CHAPITRE VI

EFFET DE LA CASTRATION SUR LES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES

L'effet de la castration sur les glandes sous-maxillaires de la Souris a été observé pour la première fois par A. LACASSAGNE (1940) au cours de ses études sur l'action des hormones sexuelles sur cette glande. Cet auteur avait remarqué que la castration chirurgicale, de même que la castration hormonale, produite par injection de benzoate d'œstrone, entraînait une atrophie de la glande tubuleuse.

Après nos premiers travaux (J. CHAULIN-SERVINIÈRE, 1942; J. RAYNAUD, 1943) et ceux de H. HARVEY, 1952, confirmant les observations de cet auteur, nous avons entrepris de compléter et de préciser les effets de la castration sur la sous-maxillaire en pratiquant cette opération soit à la naissance, soit l'âge adulte, sur un plus grand nombre d'animaux et en les sacrifiant à des délais variables après la castration.

Nous étudierons d'abord les animaux castrés à la naissance puis ceux castrés à l'âge adulte.

I. — Effet de la castration, pratiquée à la naissance, sur le développement des glandes sous-maxillaires.

Nous avons castré, à la naissance, 15 Souris de la lignée XVII, sélectionnées par Mme DOBROVOLSKAIA (9 mâles et 6 femelles). Pour pratiquer cette opération, nous avons employé la méthode de Wiesner. Les nouveau-

nés sont anesthésiés par le froid. Ils sont placés pendant 15 minutes dans un frigidaire à une température voisine de 1° à 4°. Ils deviennent complètement inertes. Pour opérer les mâles, deux petites incisions sont pratiquées des deux côtés du scrotum ; on prélève les testicules et on referme la plaie avec du collodion. Les Souriceaux sont réchauffés. La cicatrisation se fait très rapidement. Chez les femelles, deux petites incisions sont pratiquées au niveau du pôle inférieur des reins auquel les ovaires sont accolés. On les prélève et on referme la plaie avec du collodion. Les animaux ont été sacrifiés de 1 à 12 mois après l'opération. Quatre Souris mâles et 4 Souris femelles, non opérées, appartenant aux mêmes portées ont été sacrifiées comme témoins.

*A. — Effet de la castration à la naissance
sur les glandes sous-maxillaires des Souris mâles.*

Le poids des sous-maxillaires reste comparable chez les animaux normaux et castrés, sacrifiés 30 et 35 jours après l'opération. Par contre, chez les animaux sacrifiés 2 mois après la castration, les sous-maxillaires des animaux opérés pèsent moins que celles des témoins. D'autre part, le segment tubuleux ne subit pas à partir du 30^e jour, le développement considérable qu'il présente à partir de cet âge chez les mâles normaux. Chez les castrés, âgés de plus de 2 mois, le diamètre des tubes ne dépasse pas 42,7 μ (alors qu'il est de 55 à 57 μ chez les témoins) et le rapport tubuli-acini le plus élevé est de 0,89 alors qu'il est de 1,54 chez les témoins.

L'examen histologique de ces glandes montre :

1) *Chez les animaux sacrifiés à 30 jours.* — Les canaux sécréteurs sont différenciés et ramifiés. Leur paroi est formée par une couche de cellules cylindriques assez basses avec des stries éosinophiles dans la partie basale, et dans la partie apicale un cytoplasme clair, légèrement aréolaire, ne présentant pas de grains de sécrétion. Les segments de Boll sont bien visibles entre l'extrémité des tubes et les cellules acineuses.

2) *Chez les animaux sacrifiés à 60 jours.* — Les cellules des tubes sécréteurs présentent des stries éosinophiles à leur base, et leur cytoplasme apical reste clair et aréolaire. Quelques cellules sont légèrement élargies en tonnelet.

3) *Chez les animaux sacrifiés à 3 mois.* — On note un développement plus accentué du nombre des tubules et de leur diamètre. Les cellules de leurs parois sont plus hautes et plus gonflées ; quelques rares cellules contiennent des grains de sécrétion, surtout visibles à la périphérie de la glande.

4) *Chez les animaux sacrifiés de 3 à 12 mois.* — Le segment tubuleux reste moyennement développé et la plupart des cellules sont dépourvues de sécrétion (pl. VII, fig. 2).

La sous-maxillaire a donc subi un certain développement en l'absence d'hormone testiculaire. Les constituants de la glande sont bien développés (tubules excréteurs, tubes sécréteurs ramifiés, segment de Boll et acini) mais les tubules sécréteurs ne présentent pas d'activité fonctionnelle, ou seulement une très faible activité dans quelques rares cas (Cette activité est inférieure à celle que l'on trouve chez les femelles normales). Notons également que chez les mâles castrés, les différentes parties de l'appareil génital sont dans un état voisin de celui que l'on rencontre chez les mâles castrés à l'état adulte (repli balano-prénuptial soudé et glandes annexes atrophiques). Toutefois, on observe une certaine activité en particulier dans les vésicules séminales et les glandes coagulantes qui présentent un peu de sécrétion dans leur lumière.

TABLEAU I

*État de développement des glandes sous-maxillaires
des Souris mâles castrés à la naissance.*

Age au sacrifice jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. mg.	Diamètre des tubes μ	Rapport tubuli acini
30	12,5	19,5	34,1	0,43
30	14,2	21	33,4	0,37
35	14,8	19	36,6	0,48
60	20	29,5	33,7	0,46
63	18	29	38,7	0,79
90	21	31	39,1	0,89
210	19,5	30	41,1	0,84
300	16	26	35,4	0,47
360	21	33	42,7	0,74
Souris normales témoins				
30	10,7	20	40,6	0,74
35	12,5	23	47,2	0,94
60	18	45	55,6	1,60
90	18	53	59	2,14

*B. — Effet de la castration à la naissance
sur les glandes sous-maxillaires des Souris femelles.*

Six femelles castrées à la naissance et 4 femelles normales, appartenant aux mêmes portées que les femelles castrées, ont été sacrifiées à l'âge de 3 à 9 mois. Chez ces Souris, on n'observe pas de différence de poids entre les sous-maxillaires des animaux castrés et celles des témoins. De plus le segment tubuleux ne présente pas de différence sensible de développement dans les 2 groupes d'animaux : le diamètre de leurs tubes et l'activité sécrétrice des cellules sont semblables (pl. VII, fig. 1).

TABLEAU II

*État de développement des glandes sous-maxillaires
de Souris femelles castrées à la naissance.*

Age au sacrifice mois	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. mg.	Diamètre des tubes μ	Rapport tubuli acini
3	23	32	40,5	0,72
4	21	30	42,5	0,92
4	20	32	41,1	0,67
7	21	25	38,6	0,62
9	22	36	37,7	0,72
9	25	37	40,2	0,91
Souris normales témoins				
3	22	45	41,5	0,52
4	21	35	42,5	0,73
4	19	37	40,2	0,77
7	20	30	41,2	0,59

Le repli clitoridien n'est pas plus développé chez les femelles castrées que chez les femelles normales. Par contre, la zone X de la surrénale, qui est en dégénérescence chez les femelles témoins sacrifiées à l'âge de 7 à 9 mois, reste importante chez les femelles castrées sacrifiées au même âge.

II. — Effet de la castration, pratiquée à l'âge adulte, sur les glandes sous-maxillaires.

Dans une deuxième série d'expériences, nous avons castré des Souris à l'âge adulte. Nous étudierons l'effet de la castration sur les sous-maxillaires des mâles d'abord, puis sur celles des femelles.

A. — Effet de la castration sur les glandes sous-maxillaires des Souris mâles.

Nous avons utilisé des Souris de la lignée XVII-Dobrovolskaïa, et des Souris de notre élevage. 30 Souris mâles adultes ont été castrées bilatéralement et sacrifiées dans un délai de 10 jours à 10 mois après l'opération.

1. — TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Dans nos premières expériences, les Souris étaient anesthésiées à l'éther. Ultérieurement, nous avons employé un barbiturique : le rectanol, dilué à 2 0/0 dans l'eau physiologique. Nous faisons une injection intrapéritonéale de 1/4 de centimètre cube pour une Souris pesant 20 grammes. Il faut légèrement augmenter

la dose (de 1/20 de centimètre cube) si la Souris pèse plus de 23 grammes. Cet anesthésique est d'un emploi très commode et ne présente pas l'inconvénient de l'éther qui provoque souvent des syncopes mortelles. Cependant, pour éviter tout accident chez les Souris endormies au rectanol, il faut qu'elles soient mises dans une pièce chaude, à une température d'au moins 20°, jusqu'à leur réveil.

Une courte incision est pratiquée au milieu du scrotum à égale distance du pénis et de l'anus. Avec une pince fine on saisit une des vaginales que l'on fend et on extrait le testicule. On ligature le canal déférent et l'artère spermatique avant de couper. On enlève en même temps que le testicule une grande partie du tissu adipeux qui l'entoure. On procède de même pour le second testicule. Puis les vaginales sont repoussées dans la poche scrotale ; l'incision est fermée par 2 ou 3 agrafes métalliques. Cette opération est facile et rapide et permet de ne pas ouvrir la cavité abdominale. Elle ne comporte ni risque d'hémorragie, ni mortalité (les seules qui puissent se produire sont consécutives à l'anesthésie). Les Souris ne semblent subir aucun choc du fait de l'opération et ne perdent pas de poids dans les jours qui suivent. On constate une légère augmentation de poids, par rapport aux témoins, chez les mâles castrés depuis 2 ou 3 mois. A l'autopsie les sous-maxillaires, les vésicules séminales, les surrénales et les thyroïdes sont prélevées, pesées et fixées au zenker-formol.

2. — RÉSULTATS OBTENUS

a) *Effet de la castration sur le poids des glandes sous-maxillaires.* — Chez les Souris castrées comme chez les Souris normales, le poids de la sous-maxillaire est très variable. Cependant, l'ensemble des poids, indiqués dans le tableau ci-joint montre que les sous-maxillaires diminuent très rapidement de poids après la castration : d'un poids moyen de 45 milligrammes par 20 grammes de poids du corps, elles passent au bout de 20 jours à un poids de moins de 10 milligrammes. C'est chez les animaux castrés depuis 1 mois que la sous-maxillaire présente les poids les plus faibles (26,6 mg.). Au contraire, à partir du début du 2^e mois jusqu'à la fin du 3^e après la castration, la moyenne du poids des sous-maxillaires augmente sensiblement (chez un mâle castré depuis 3 mois, elle atteint 47 milligrammes). Après ce délai la sous-maxillaire présente des poids variés compris entre 27 et 40 milligrammes.

Nous verrons qu'à ces variations du poids des sous-maxillaires, correspondent les mêmes variations de développement du segment tubuleux.

b) *Effet de la castration sur le développement et l'activité sécrétrice du segment tubuleux.* — 10 jours après la castration le développement et l'activité sécrétrice du segment tubuleux ne sont pas encore modifiés. Les tubes restent larges, leurs cellules hautes (15 à 22 μ) et larges (5 à 10 μ) sont bourrées de granulations. De plus, on voit des gouttelettes de sécrétion dans la lumière des tubes. 15 jours après l'opération, l'image histologique de la glande est tout à fait différente. Les tubes sont très régressés, ils sont moins nombreux et leur largeur est passée d'une moyenne de 55 μ à moins de 45 μ . Les cellules qui les tapissent sont moins hautes (12 à 15 μ). Leur noyau s'est arrondi et prend une position médiane ; on voit apparaître des stries éosinophiles dans le protoplasme basal.

Cependant, il existe encore de fines granulations dans le protoplasme apical.

C'est au bout d'un mois de castration que le segment tubuleux est le plus régressé. La sous-maxillaire présente alors tout à fait l'aspect d'une glande de femelle (pl. VIII, fig. 1 et 2). Les tubes sont rares et étroits : la moyenne de leur largeur sur les 9 animaux étudiés à ce stade est de $37\ \mu$. Comme chez les femelles, les cellules qui tapissent ces tubes sont de deux types : les unes sont basses (12 à $13\ \mu$) et étroites (5 à $7\ \mu$ de largeur) ; elles ont un noyau arrondi en position médiane, des stries éosinophiles à la base de la cellule et un protoplasme apical aréolaire ; les autres sont plus hautes ($16\ \mu$) et plus larges (10 à $12\ \mu$) et contiennent des grains de sécrétion ; les stries éosinophiles ont disparu, le noyau est refoulé à la base de la cellule. Les cellules sécrétrices sont plus teintées que les cellules environnantes. Elles sont plus ou moins nombreuses suivant les tubes, mais toujours en quantité bien moindre que les cellules claires, dépourvues de granulations. La vésicule séminale présente des signes d'activité jusqu'à la fin du 1^{er} mois qui suit la castration.



Fig. 4. — Variations du diamètre des tubes sécréteurs après castration chez les Souris mâles.

Cet état de la glande sous-maxillaire se maintient jusqu'à 45 jours après la castration. A partir de ce moment les animaux castrés peuvent être répartis en 2 groupes : dans le 1^{er} groupe, qui comprend à peu près 40 0/0 des animaux, les sous-maxillaires ne subissent aucune modification, le segment tubuleux reste atrophié. Dans le 2^e groupe (60 0/0 environ des animaux), il se produit une stimulation de la glande tubuleuse : les tubes s'élargissent et les cellules à grains deviennent plus nombreuses. C'est entre 2 et 3 mois après la castration, que cette stimulation est le plus sensible (nous avons vu que c'est à cette période également que le poids des sous-maxillaires s'accroît légèrement), les tubes plus nombreux, atteignent 47 et même $50\ \mu$ de diamètre. Leurs parois sont formées de cellules hautes (20 à $23\ \mu$ de hauteur et 7 à $10\ \mu$ de largeur) qui sécrètent

abondamment. L'image histologique de la sous-maxillaire, à ce stade, rappelle beaucoup celle d'une glande de mâle normal (pl. VIII, fig. 3 et 4). Cependant elle n'est pas identique ; les tubes restent moins nombreux et la sécrétion moins abondante.

Chez ces animaux les vésicules séminales et la prostate sont légèrement stimulés, alors qu'elles ne le sont pas chez les Souris du 1^{er} groupe.

TABLEAU III

*Effet de la castration sur la glande sous-maxillaire
et sur le poids des vésicules séminales chez la Souris mâle adulte.*

Délai entre la castration et le sacrifice jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.	Poids de la vésicule séminale pour 20 g. c. mg.
10	24	46	51,9	3	15
15	23	43	39,1	3	6,9
15	19	37	43,5	3	11,5
15	24	29	41,3	2,5	6,2
21	21	39	39,1	2	4,7
21	21	32	42,1	3	8
21	21	33	40,8	2,8	8
25	26	38	37,3	2,8	
25	26	30	38,7	2	
30	24	26	36,7	1,8	2,9
30	24	26	36,6	2	5
30	22	41	41,1	2,4	5
30	26	28	36,9	2	2,4
30	26	36	37,8		
30	24	33	36,2	2,5	3,7
30	24	34	36,6	2,5	2,9
30	25	34	36,6	2,8	3,2
30	26	36	35,5	2	4,2
40	25	37	37,6	2,8	4
50	28	30	41,9	3,6	3,5
60	27	36	47	3	6,6
60	23	43	46,1	4,3	6,5
80	24	33	44,9	4,1	
80	23	28	37,8	3	
80	20	40	42,7	4	
90	19	47	50	4,7	6,3
90	22	32	45,0	4,7	7,8
120	24	35	38,7	3,3	6,2
120	25	36	36,6	3,2	6
135	24	34	40,8	3,3	5,6
135	21	40	41,1	4,3	
195	25	27	38,9	3,3	
270	28	37	38,7	3,2	2,2

*B. — Effet de la castration sur la glande sous-maxillaire
des Souris femelles.*

Étudiant en 1942 des glandes sous-maxillaires des femelles adultes castrées, nous avons eu la surprise de constater que quelques-unes de ces glandes étaient plus développées que celles des femelles normales et que leur segment tubuleux présentait une forte activité sécrétrice.

Nous avons entrepris depuis lors, une étude plus complète des effets de la castration sur les glandes sous-maxillaires des femelles. 23 Souris adultes appartenant aux lignées XVII et 39 Dobrovol'skaïa et à notre élevage ont été castrées bilatéralement et sacrifiées de 10 jours à 11 mois après l'opération. Les sous-maxillaires et les surrénales ont été pesées et fixées au zenker, et dans quelques cas, la thyroïde a été également prélevée et fixée.

1. — TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Comme les Souris mâles, les femelles sont anesthésiées à l'éther ou mieux au rectanol. On épèle soigneusement une petite bande de peau sur les 2 flancs de l'animal et un peu au-dessous de la cage thoracique, au niveau du pôle inférieur du rein. Après nettoyage de la peau à l'alcool, une courte incision est pratiquée. L'ovaire et l'extrémité distale de la corne utérine apparaissent dans l'ouverture de la plaie. On ligature l'extrémité de la corne en même temps que l'artère ovarienne et on coupe au-dessus de la ligature. La corne est alors remise dans l'abdomen. Le péritoine est suturé à l'aide d'un fil de soie très fin et l'incision de la peau est refermée par des agrafes métalliques. Une autre incision est alors pratiquée sur le flanc gauche pour l'ablation de l'ovaire gauche. Les Souris supportent bien cette opération et la mortalité est pratiquement nulle, sauf dans les cas de mortalité dus à l'anesthésie et ceux-ci sont beaucoup moins fréquents après anesthésie au rectanol qu'avec l'éther. Il se produit rarement de complications infectieuses locales.

2. — RÉSULTATS OBTENUS

a) *Effet de la castration sur les poids des glandes sous-maxillaires.* — A l'encontre de ce qui se passe chez les mâles, la castration n'entraîne pas, chez les femelles, de modifications du poids des sous-maxillaires. Le poids est très variable, mais les variations sont sans corrélation avec le temps écoulé depuis l'opération et restent dans les limites de celles observées chez les femelles normales. Chez une seule femelle, sacrifiée 11 mois après la castration, le poids de la sous-maxillaire est nettement augmenté.

b) *Effet de la castration sur le développement et l'activité du segment tubuleux.* — Dans les deux premiers mois qui suivent la castration, il ne se produit aucune modification de l'aspect histologique de la glande sous-maxillaire ni du développement du segment tubuleux. On peut observer tout au plus, chez quelques femelles, une très légère augmentation des cellules sécrétrices dans les tubes (pl. VII, fig. 3).

A partir du 3^e mois au contraire, le segment tubuleux subit un développement considérable chez la plupart des femelles. On peut diviser en 3 groupes les 17 femelles sacrifiées à partir de cette date :

— chez 6 d'entre elles, les sous-maxillaires ne subissent aucune modification et restent tout à fait comparables à celles de femelles normales ;

— chez 9 autres, l'hypertrophie du segment tubuleux est caractérisée : a) par l'augmentation du nombre et de la taille des tubes, ils mesurent 43 à 48 μ de diamètre, dépassant largement le diamètre maximum (45 μ) des femelles normales ; b) par l'activité sécrétrice des cellules qui tapissent les tubes. Les cellules sont hautes (17 à 18 μ) et contiennent en abondance de grosses granulations ;

enfin chez 2 femelles sacrifiées 9 et 11 mois après l'opération, l'hypertrophie du segment tubuleux s'exagère encore. Les tubes mesurent respectivement 50 et 54 μ de moyenne. Leurs parois sont formées de cellules mesurant 20 à 25 μ de hauteur. Elles sont bourrées de granulations très éosinophiles qui s'évacuent sous forme de petites sphérules dans la lumière des tubes. Chez ces deux femelles, la sous-maxillaire présente tout à fait l'aspect d'une glande mâle (pl. VII, fig. 4).

TABLEAU IV

*Effet de la castration sur la glande sous-maxillaire
de la Souris femelle adulte.*

Délai entre la castration et le sacrifice jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.
10	25	30	41,0	5
10	26	23	38,7	3,6
10	22	29	37,0	3,6
30	20	32	35	5
48	26	30	41,3	6,1
75	20	35	36,2	2,7
75	23	29	40,9	3,5
90	20	43	37,7	6
105	22	37	44,2	3,6
105	19	29	38,7	4,6
120	20	35	39,1	3,7
120	16	37	36,6	3,7
120	24	30	43,9	3,7
135	18	30	43,6	3,3
150	28	26	36,6	3,5
150	30	28	46,8	2,6
150	20	38	43,9	5,1
150	23	34	39,1	3,4
180	20	32	32,2	5
180	23	30	37,6	4,6
180	19	34	36,6	4,7
270	20	75	50,2	
330	24	40	48,8	
330	23	38	54,1	

DISCUSSION

Chez les Souris castrées à la naissance, la sous-maxillaire se développe normalement dans les deux sexes, mais l'hyperdéveloppement du segment tubuleux, qui se produit chez le mâle normal à partir de la 3^e semaine,

ne se produit pas et la glande garde l'aspect histologique qu'elle présente chez les Souris femelles. Ceci semble indiquer que les premiers stades du développement de la sous-maxillaire ne sont pas conditionnés par les gonades. Ils sont peut-être sous la dépendance d'une autre glande endocrine, probablement la thyroïde comme semblent l'indiquer des expériences qui seront rapportées plus loin.

Chez les Souris castrées à l'âge adulte, la glande sous-maxillaire réagit différemment à la castration chez les mâles et chez les femelles. En effet l'ablation des testicules entraîne, dans le premier mois qui suit l'opération, une diminution du poids de la glande et une atrophie du segment tubuleux chez les mâles alors que la castration, dans les mêmes délais, n'a pas de retentissement sur les glandes des femelles. Ceci est dû au fait que chez le mâle normal le segment tubuleux est très développé (il représente les $\frac{2}{3}$ de la glande) et son atrophie chez le castrat entraîne nécessairement une diminution du poids total de la sous-maxillaire. Après la suppression des testicules et l'atrophie consécutive du segment tubuleux, la sous-maxillaire prend l'aspect d'une glande de femelle. De telle sorte qu'au bout d'un mois de castration, les glandes des mâles et des femelles sont absolument identiques.

A partir du 2^e mois de la castration, il se produit, dans les deux sexes, une stimulation du segment tubuleux, chez un certain nombre d'animaux, chez les femelles, cette stimulation est un peu plus accentuée que chez les mâles.

Quels sont les facteurs responsables de cette stimulation du segment tubuleux en l'absence de gonades ? Connaissant le rôle des surrénales dans le maintien de certains caractères sexuels secondaires (E. HOWARD, 1939, 1946), on pouvait envisager leur action dans le cas des sous-maxillaires.

Chez les mâles, on observe une certaine corrélation entre le poids des surrénales et le développement du segment tubuleux. C'est chez les animaux, sacrifiés 1 mois après la castration (période à laquelle le segment tubuleux présente la régression la plus marquée) que la surrénale offre les poids les plus faibles (voir tableau III) : elle pèse de 1 à 2,8 mg. A partir du 3^e mois, le poids des surrénales augmente, il dépasse 3 milligrammes. C'est à ce moment également que le segment tubuleux se développe. Chez les femelles une telle corrélation n'apparaît pas (tableau IV). Nous n'avons pas trouvé non plus de corrélation entre la présence de la zone X et le développement du segment tubuleux.

Une étude des effets de la surrénalectomie, associée à la castration et une étude de l'action des hormones surrénaliennes sur la glande sous-maxillaire permettront de définir le rôle de la surrénale dans le maintien d'une certaine activité du segment tubuleux en l'absence des gonades.

RÉSUMÉ

1) La castration à la naissance n'empêche pas le développement normal de la glande sous-maxillaire chez les femelles.

2) Chez les mâles castrés à la naissance, les premiers stades du développement de la glande sous-maxillaire (jusqu'au 20^e jour) se font normalement ; mais l'hypertrophie du segment tubuleux qui commence à s'établir chez les mâles normaux à partir de cet âge, ne se produit pas.

3) La castration chez les femelles adultes, n'a pas de répercussion sur la glande sous-maxillaire dans les deux mois qui suivent l'ovariectomie.

4) L'ablation des testicules chez les Souris adultes entraîne une régression du segment tubuleux qui atteint son maximum un mois après l'opération.

5) Chez les Souris castrées des deux sexes depuis 2 mois, il se produit dans un certain pourcentage de cas (environ 60 0/0) une masculinisation de la glande sous-maxillaire.

CHAPITRE VII

**EFFET DES HORMONES ANDROGÈNES
SUR LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE**

Les observations de A. LACASSAGNE (1940) ont établi que les hormones androgènes provoquent un développement du segment tubuleux de la sous-maxillaire des Souris femelles et une régénération de ce segment chez les mâles castrés. Avec des doses de 15 à 132 milligrammes de testostérone, injectées en un ou plusieurs mois, la glande tubuleuse des femelles ou des mâles castrés acquiert un développement absolument comparable à celui que présente cette glande chez les mâles normaux.

Nos expériences personnelles ont eu pour but d'étudier :

1) L'effet d'une dose unique de propionate de testostérone sur des glandes sous-maxillaires d'animaux sacrifiés de 1 à 5 jours après l'injection, pour observer les transformations successives que subit la glande sous l'effet de cette hormone.

2) L'effet de faibles doses de testostérone pour essayer de déterminer à partir de quelle dose cette hormone exerce une stimulation sur la sous-maxillaire.

3) L'action d'une dose élevée, unique de testostérone pour étudier l'intensité et la durée de la stimulation.

4) L'action d'injections répétées de testostérone.

5) Enfin l'injection locale de testostérone dans la sous-maxillaire même, pour voir si cette hormone agit directement sur la glande.

Pour toutes ces expériences, nous avons utilisé du propionate de testostérone purissime (point de fusion 120° (bloc), pouvoir rotatoire

(α)D = + 86°5), en solution dans l'huile d'olive pure. Les injections sont faites par voie sous-cutanée, sous la peau du dos.

Nous exposerons l'action du propionate de testostérone chez les femelles d'abord, puis chez les mâles castrés.

I. — Action du propionate de testostérone sur les glandes sous-maxillaires des Souris femelles.

Nous avons utilisé pour cette étude 29 Souris femelles adultes âgées de 2 à 4 mois. 23 ont reçu des injections d'hormone androgène et 6 ont servi de témoins (tableaux I et II).

A. — *Effet d'une dose unique de propionate de testostérone.*

Quatre Souris ont reçu une injection de 1 milligramme de propionate de testostérone et ont été sacrifiées 1, 2, 3 et 5 jours après l'injection. La stimulation exercée par l'hormone se déroule selon le processus suivant : 24 heures après l'injection, l'action du propionate de testostérone est à peine perceptible. Les tubes ne sont pas élargis (ils mesurent 37,3 μ de diamètre) ni plus nombreux. Cependant on observe un début de prolifération cellulaire à leur extrémité ou dans leurs parois avec quelques rares mitoses. Dans les cellules, les stries éosinophiles commencent à disparaître, le noyau s'hypertrophie légèrement et prend une position semi-basale.

48 heures après l'injection, les tubes sont déjà plus larges et un peu plus nombreux. Les proliférations cellulaires de leurs parois ou de leurs extrémités sont plus accentuées et les mitoses plus fréquentes. Les cellules qui les tapissent sont hautes, avec un protoplasme apical abondant. Leurs noyaux arrondis, légèrement hypertrophiés sont en position semi-basale. Les stries éosinophiles font place à un cytoplasme basophile encore peu important. Il n'y a pas de granulations dans les cellules. 3 jours après l'injection, l'aspect de la sous-maxillaire est tout à fait transformé ; ceci est dû à la présence de ribonucléines à la base de toutes les cellules qui tapissent les tubes. Elles apparaissent sous forme d'une bande colorée en violet (par les colorations courantes hémalum-éosine) sous-jacente au noyau et qui déborde souvent en avant de celui-ci (pl. IX, fig. 1). Cette coloration foncée du protoplasme basal contraste avec la couleur claire du protoplasme apical qui ne contient pas encore de sécrétion. Cependant celle-ci commence à apparaître dans quelques cellules sous forme de très fins granules. Les ribonucléines sont colorées en bleu par le bleu de toluidine. Après fixation au Carnoy et coloration par le vert de méthyl-pyronine, elles donnent une réaction positive avec la pyronine.

Cinq jours après l'injection, l'ergatoplasme n'est plus visible. Les noyaux sont plus petits et de forme plus allongée que dans le stade précédent et situés à la base de la cellule. Le protoplasme apical est bourré de granula-

tions éosinophiles et on voit de la sécrétion dans la lumière des tubules sécréteurs. Ces derniers sont larges et nombreux et ils ne présentent plus de prolifération dans leurs parois ou à leur extrémité.

B. — Effet de faibles doses de propionate de testostérone.

Douze Souris femelles ont été utilisées pour cette étude. Elles ont reçu 50, 100, 150, 200, 500 et 1.000 μ g. de propionate de testostérone ; 6 d'entre elles ont été sacrifiées 3 jours après l'injection et les 6 autres 5 jours après.

1. — EFFET DE 50 μ g.

La stimulation exercée par cette dose de propionate de testostérone est à peine perceptible. 3 jours après l'injection les tubules ne sont pas plus nombreux mais ils sont un peu plus larges que normalement. Dans les cellules les stries éosinophiles disparaissent, le noyau est en position basale et le protoplasme apical plus abondant contient de fines granulations. 5 jours après, la sous-maxillaire a repris son aspect normal, les tubes mesurent 38,7 μ de diamètre et les stries éosinophiles réapparaissent.

2. — EFFET DE 100 μ g.

Au bout de 3 jours, les tubes sont un peu plus larges et plus nombreux que normalement. On voit des ribonucléines à la base des cellules mais elles sont peu abondantes. 5 jours après, l'ergatoplasme n'est plus visible, toutes les cellules des parois présentent des granulations plus ou moins abondantes.

3. — EFFET DE 150 A 1.000 μ g.

Des doses de propionate de testostérone allant de 150 à 1.000 μ g. produisent une stimulation à peu près identique : 3 jours après l'injection la sous-maxillaire présente des tubes nombreux et larges (43,5 μ de diamètre). Les cellules qui les tapissent ont toutes des ribonucléines à leur base, un noyau arrondi, un peu hypertrophié en position semi-basale et un protoplasme apical généralement clair, mais qui se charge déjà, dans quelques cellules, de fins granules de sécrétion.

Cinq jours après la transformation habituelle se produit. L'ergatoplasme n'est pas visible dans la plupart des cellules, qui contiennent toutes une sécrétion abondante.

*C. — Effet d'une même dose de testostérone
chez des animaux sacrifiés à des délais variés.*

1. — DOSE DE 3 MILLIGRAMMES DE TESTOSTÉRONE

Trois Souris ont reçu une dose de 3 milligrammes de propionate de testostérone et ont été sacrifiées 5, 10 et 15 jours après l'injection.

Chez la Souris sacrifiée 5 jours après l'injection, les tubes sont larges et très nombreux ; les cellules de leurs parois sont hautes mais claires car leur cytoplasme apical ne contient pas de granulations. Les noyaux sphériques sont entourés d'un abondant protoplasme basophile.

10 jours après l'injection, les ribonucléines ne sont plus apparentes, les cellules sont pleines de granulations éosinophiles et des gouttelettes de sécrétion s'entassent dans la lumière des tubes. Cependant on voit déjà s'amorcer un processus de régression dans cette activité sécrétrice. Dans quelques cellules, le protoplasme strié éosinophile réapparaît et le cytoplasme apical est dépourvu de granulations.

Chez la Souris sacrifiée 15 jours après l'injection, les tubes sont redevenus étroits, les cellules sont moins hautes et la glande reprend l'aspect d'une glande de femelle normale.

2. — DOSE DE 5 MILLIGRAMMES

Trois Souris ont reçu 5 milligrammes de propionate de testostérone et ont été sacrifiées 5, 10 et 20 jours après l'injection. 5 jours après l'injection, les tubes de la glande tubuleuse sont élargis, ils présentent de nombreuses mitoses dans leurs parois ou à leur extrémité. Les cellules ne contiennent pas encore de granulations, mais sont très riches en ribonucléines.

Chez la Souris sacrifiée 10 jours après l'injection, les tubes sont très larges (55,2 μ) et remplis de granulations ; et il y a de grosses gouttelettes de sécrétion dans leur lumière.

Vingt jours après l'injection, la glande tubuleuse est de nouveau au repos. La stimulation provoquée par la testostérone est terminée.

3. — DOSE DE 10 MILLIGRAMMES

Deux Souris ont reçu 10 milligrammes de propionate de testostérone et ont été sacrifiées 15 et 30 jours après l'injection.

Quinze jours après l'injection, les tubes sont larges et remplis de sécrétion. La glande a sensiblement l'aspect de celle d'un mâle normal.

Trente jours après l'injection, les tubes ont beaucoup diminué de largeur, mais ils restent encore nombreux. Leurs cellules sont claires et dépourvues de granulations.

TABLEAU I

*Effet d'une dose unique de propionate de testostérone
sur les glandes sous-maxillaires des Souris femelles.*

Dose d'hormone injectée	Délai entre l'injection et le sacrifice jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre moyen des tubes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.
1 mg.	1	17	41	37,3	5
1 »	2	16	42	40,9	4
1 »	3	18	41	43,5	
1 »	5	22	33		
50 μg.	3	18	47	43,5	
100 »	3	18	49	45,7	
150 »	3	20	40	43,5	
250 »	3	21	39	41,3	3,5
500 »	3	18	33	41,7	3,7
1.000 »	3	20	34	43,1	3,5
50 μg.	5	18	40	38,7	
100 »	5	18	50	44,6	
150 »	5	20	39	49,0	
250 »	5	23	37	42,8	4
500 »	5	26	38	48,3	4,5
1.000 »	5	22	33	47,2	4,5
3 mg.	5	18	34	50,2	3,7
3 »	10	20	43	48,6	3,5
3 »	15	23	30	43	2,5
5 mg.	5	23	41	49,4	2,7
5 »	10	19	42	55,2	2,5
5 »	20	24	35	42,0	3,5
10 mg.	15	22	45	57,4	2,5
10 »	30	23	45	43,5	3
Témoins		20	38	39,8	4,7
		20	36,5	37,3	5
		21	37	38,0	4
		26	36	39,8	4
		22	39	38,7	3
		21	40	36,0	3,7

II. — Action du propionate de testostérone sur la glande sous-maxillaire des Souris mâles castrées.

Pour cette étude nous avons utilisé 20 Souris mâles. Elles ont été castrées bilatéralement à l'âge de 2 à 6 mois. Un mois après l'opération, 15 de ces animaux ont reçu des injections d'hormone et les 5 autres ont

été conservés comme témoins. Comme pour les femelles, nous avons étudié :

1) L'action d'une dose unique de propionate de testostérone sur les sous-maxillaires d'animaux sacrifiés les jours qui suivent l'injection.

2) L'action d'une dose unique de propionate de testostérone sur les sous-maxillaires d'animaux sacrifiés à des délais variés.

A. — Action d'une dose unique de propionate de testostérone dans les jours qui suivent l'injection.

Nous avons utilisé deux doses de propionate de testostérone, 1 milligramme et 5 milligrammes.

1. — EFFET D'UNE DOSE DE 1 MILLIGRAMME

Trois Souris ont reçu 1 milligramme de propionate de testostérone et ont été sacrifiées 1, 2 et 3 jours après l'injection. La stimulation exercée par l'hormone se déroule exactement comme chez les femelles traitées par la même dose et sacrifiées dans les mêmes délais.

2. — EFFET D'UNE DOSE DE 5 MILLIGRAMMES

Six Souris mâles castrées ont reçu 5 milligrammes de propionate de testostérone et ont été sacrifiées 1, 2, 3, 5, 10 et 15 jours après l'injection. Ici la stimulation exercée par l'hormone est plus rapide et plus forte qu'avec la dose de 1 milligramme.

Un jour après l'injection, les tubes présentent des proliférations cellulaires à leurs extrémités ou dans leurs parois avec de nombreuses mitoses. Dans les cellules les stries éosinophiles disparaissent pour faire place à un protoplasme basophile ; si bien que dans un même tube se trouvent côte à côte des cellules qui ont déjà un protoplasme basal coloré en violet et des cellules qui ont encore des stries éosinophiles. 2 jours après l'injection, les tubes sont plus larges ($44,6 \mu$) et plus nombreux. Les cellules sont hautes avec un protoplasme apical important. Les stries éosinophiles ont presque toutes disparu et les ribonucléines sont déjà abondantes.

Trois jours après l'injection, c'est à ce stade que l'ergatoplasme est le plus important (pl. X, fig. 2). Colorées par le bleu de toluidine, les ribonucléines forment une bande bleutée continue à la base des cellules. Le protoplasme apical est encore clair et dans la plupart des cellules, dépourvu de granulations.

Cinq jours après l'injection, les tubes sont nombreux et très élargis ($53,8 \mu$). Les ribonucléines sont moins abondantes mais persistent encore. De fines granulations apparaissent dans les cellules et on voit de la sécrétion dans la lumière des tubes.

Dix jours après, la sous-maxillaire a un aspect tout différent. L'ergato-

plasme n'est plus visible. Les noyaux, de forme plus allongée, sont appuyés à la membrane basale de la cellule. Celle-ci contient une sécrétion abondante. L'image de la sous-maxillaire rappelle celle d'un mâle normal. 15 jours après, les tubes commencent à diminuer de largeur ($45,9 \mu$). La sécrétion est moins abondante et les stries éosinophiles réapparaissent dans quelques cellules.

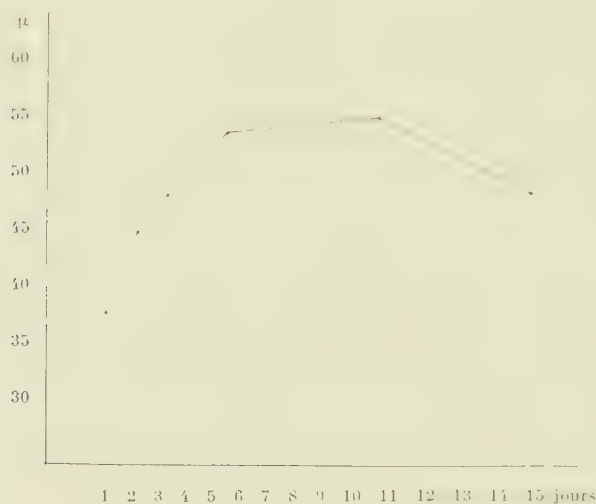


Fig. 5. — Variations du diamètre des tubes sécréteurs de la sous-maxillaire chez une Souris mâle castrée ayant reçu une dose unique de 5 milligrammes de propionate de testostérone.



Fig. 6. — Évolution pondérale de la vésicule séminale chez une Souris mâle castrée traitée par une dose unique de 5 milligrammes de propionate de testostérone.

B. — *Effet d'une dose unique de propionate de testostérone dans les délais variés.*

1. — EFFET D'UNE DOSE DE 3 MILLIGRAMMES

Trois Souris mâles castrés ont reçu 3 milligrammes de propionate de testostérone et ont été sacrifiés 3, 5 et 10 jours après l'injection.

Les ribonucléines sont très abondantes au 3^e jour après l'injection. Elles diminuent au 5^e jour alors que les granulations apparaissent. Au 10^e jour, le processus de régression s'amorce avec l'apparition des stries éosinophiles à la base des cellules.



Fig. 7. — Variations du diamètre des tubes sécréteurs chez une Souris mâle ayant reçu une dose unique de 3 milligrammes de propionate de testostérone.

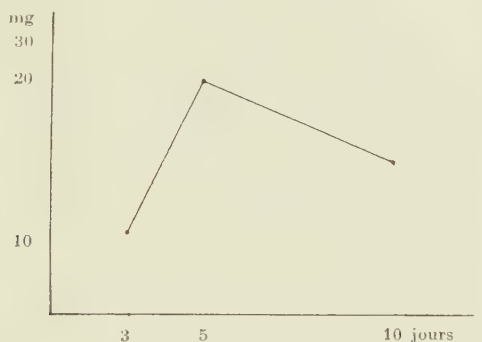


Fig. 8. — Évolution pondérale de la vésicule séminale chez une Souris mâle castrée ayant reçu une dose unique de 3 milligrammes de propionate de testostérone.

2. — EFFET D'UNE DOSE DE 10 MILLIGRAMMES

Deux Souris ont reçu 10 milligrammes de propionate de testostérone : l'une a été sacrifiée 10 jours après l'injection et l'autre 30 jours après.

Chez l'animal sacrifié 10 jours après l'injection la glande tubuleuse

présente des tubes nombreux et très larges (60,5 μ) remplis de sécrétion. L'aspect de la sous-maxillaire est alors tout à fait comparable à celui de la glande d'un mâle normal (pl. X, fig. 3). Un mois après l'injection, la stimulation est terminée et le segment tubuleux est dans le même état de repos que celui d'un mâle castré. La glande est donc complètement régressée 1 mois après l'injection.

TABLEAU II

*Effet d'une dose unique de propionate de testostérone
sur les glandes sous-maxillaires des Souris mâles castrées.*

Dose d'hormone injectée mg.	Délai entre l'injection et le sacrifice jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la vésicule séminal pour 20 g. c. mg.
1	1	24	45	39,1	6,5
1	2	26	44	42,8	7,5
1	3	28	42	48,4	9
5	1	25	27	37,5	7
5	2	26	34	44,6	9
5	3	25	39	47,2	24
5	5	29	41	52,8	26
5	10	21	44	53,7	36
5	15	22	40	45,9	13
3	3	28	36	41,9	9
3	5	29	33	51,6	19
3	10	23	40	45,9	10
10	3	30	41	45,3	7
10	10	29	41	60,5	43
10	30	28	31	40,9	5
Témoins	25	37	37,6		4
	28	30	41,9		3,5
	26	36	37,8		3,7
	22	41	41,1		5
	21	39	39,1		4,7

III. — Effet d'injections répétées de propionate de testostérone.

A. — Données expérimentales.

Treize Souris femelles et 11 Souris mâles castrées, depuis 1 à 2 mois, ont reçu de 1 à 60 milligrammes de propionate de testostérone au cours d'une période de 7 à 75 jours. Les injections ont été faites tous les 2 ou 3 jours et la dose administrée à chaque injection variait de 0,25 à 3 milligrammes. Les Souris ont été sacrifiées aussitôt après la fin du traitement.

B. — *Résultats obtenus.*

Chez les Souris traitées pendant 8 jours, le poids des sous-maxillaires n'est pas augmenté. Mais il est augmenté très sensiblement chez toutes celles qui ont reçu un traitement plus prolongé (tableaux III et IV). Le poids atteint et dépasse, suivant la dose d'hormone injectée, celui que présentent les sous-maxillaires chez un mâle adulte.

A l'examen histologique, le développement du segment tubuleux est proportionnel à la quantité d'hormone injectée et à la durée du traitement. Pour essayer de déterminer quelle était la dose minimum qui en 15 jours permettait d'obtenir un développement complet du segment tubuleux, 6 Souris femelles normales ont reçu au total par groupe de 2, 1, 3 et 5 milligrammes de propionate de testostérone en une période de 15 jours et ont été sacrifiées 2 jours après la dernière injection.

Les sous-maxillaires des Souris qui ont reçu 1 milligramme d'hormone au total présentent des tubes bien développés et à forte activité sécrétrice. Mais ils sont moins nombreux et moins larges que ceux d'un mâle normal. Chez celles qui ont reçu une dose totale de 3 milligrammes le segment tubuleux est encore un peu plus développé, les tubes atteignent $58,5\mu$ de largeur. Mais c'est chez les femelles qui ont reçu 5 milligrammes de propionate de testostérone que l'on obtient un développement du segment tubuleux absolument comparable à celui de cette glande chez un mâle normal (pl. IX, fig. 2).

TABLEAU III

Effet de doses répétées de testostérone sur les glandes sous-maxillaires de Souris femelles.

Dose totale d'hormone mg.	Durée du traitement jours	Poids de la souris au sacrifice g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.
1	15	22	44	50,8	3,5
1	15	20	50	51,4	3,5
3	15	21	46	58,5	4
3	15	22	54	57,8	3,5
5	15	22	46	61,2	5
5	15	22	56	60,0	4,5
3	8	25	37	60,1	4
3	8	24	32	52,5	4
3	8	23	46	56,0	4
60	60	19	63	69,3	
60	60	18	56	68,5	
60	75	23	49	62,2	3
60	75	21	52	58,5	3,3
		21	64	61,4	4,2
		23	92	62,2	4,3

TABLEAU IV

Effet de doses répétées de testostérone sur les glandes sous-maxillaires des Souris mâles castrées.

Dose totale d'hormone mg.	Durée du traitement jours	Poids de la souris au sacrifice g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la vésicule séminale pour 20 g. c. mg.
5	10	17	38	62	
10	10	29	49	68,4	33
10	10	22	70	73,3	100
15	10	28	59	58,1	53
15	15	25	54	79,2	89
25	35	26	59	65,3	135
30	30	30	48	54,9	
30	30	35	60	57,7	
35	30	29	48	54,9	86
40	30	26	56	57,8	86
40	30	22	60	58,4	95

Ce même développement est obtenu avec toutes les autres doses étudiées et à partir d'un délai de 8 jours. Chez quelques animaux le développement du segment tubuleux dépasse même celui de ce segment chez un mâle normal. Les tubes mesurent plus de 70 μ de diamètre, ils sont dilatés par la sécrétion et ils occupent la presque totalité de la glande.

La stimulation du segment tubuleux provoquée par les injections d'hormone androgène persiste aussi longtemps que dure le traitement.

IV. — Action locale de la testostérone injectée dans la glande sous-maxillaire.

Pour rechercher si la testostérone exerce une action directe sur les cellules de la glande tubuleuse, nous avons fait des injections de cette hormone dans la sous-maxillaire même (J. RAYNAUD, 1950).

Pour réaliser cette expérience nous avons utilisé une très fine aiguille de verre adaptée à l'extrémité d'une seringue de 1/4 de centimètre cube. Une petite quantité, environ 1/80 de centimètre cube, d'une solution de propionate de testostérone à 40 milligrammes par centimètre cube dans l'huile d'olive (soit environ 500 μ g. de testostérone) est injectée dans la sous-maxillaire droite de la Souris, la glande gauche n'est pas injectée : 10 Souris sont ainsi traitées. 4 autres, pour servir de témoins, reçoivent dans leur sous-maxillaire droite la même quantité d'huile d'olive pure. Toutes ces Souris sont sacrifiées de 5 à 7 jours après l'injection.

L'examen microscopique des sous-maxillaires contenant la gouttelette de solution huileuse de testostérone montre une hypertrophie très nette des tubules sur toute la périphérie du lieu d'injection, en même temps

qu'une multiplication de ces tubes. Leur diamètre est plus élevé que celui des tubes éloignés du lieu d'injection, ou de ceux de la glande témoin (voir tableau IV). Les cellules qui tapissent leurs parois présentent un aspect variable suivant les animaux. Chez la plupart, les cellules ont un noyau sphérique, un peu hypertrophié, une zone de ribonucléines abondantes à leur base et un cytoplasme apical clair sans granulations. L'aspect des tubes tapissés de ces cellules (pl. IX, fig. 3) contraste avec celui des tubes éloignés du point d'injection (pl. IX, fig. 4), dont les noyaux sont allongés, étroits, appliqués à la base de la cellule, ou appuyés sur une zone de cytoplasme strié éosinophile. Chez quelques animaux, les cellules ne présentent pas de ribonucléines et contiennent de nombreuses granulations. Ces deux états physiologiques des cellules correspondent, comme nous l'avons vu, à deux phases de la stimulation exercée par la testostérone.

Chez 3 Souris, le segment tubuleux de la sous-maxillaire gauche est un peu plus développé que normalement (les tubes ont un diamètre qui dépasse celui que l'on trouve chez les femelles normales). Il est possible que dans ce cas, un peu de la solution injectée soit ressortie de la glande droite et ait agi sur la gauche.

Chez les animaux traités par l'huile d'olive, il ne s'est produit aucune hypertrophie des tubes autour du point d'injection.

Les résultats montrent que la testostérone exerce une action stimulante locale sur les cellules du segment tubuleux et que cette action est directe. Elle ne s'effectue pas par l'intermédiaire d'une autre glande (thyroïde, hypophyse ...) puisque la glande non injectée, du même animal, ne réagit pas à l'injection.

TABLEAU V

Action locale du propionate de testostérone injecté dans la sous-maxillaire.

Substance injectée	Désignation de l'animal	Diamètre moyen des tubes (μ) de la sous-maxillaire	
		droite à la périphérie de la zone injectée	gauche non injectée
Propionate de testostérone	1092	54,9	39,1
	1096	51,6	38,7
	1104	53,8	41,7
	1105	47,5	35,8
	1110	47,5	39,1
	1113	54,1	47,5
	1116	55,9	41,3
	1118	52,3	45,7
	1111	53,0	46,8
	1117	46,4	41,7
Huile d'olive	1119	36,7	38,0
	1120	41,3	42,8
	1121	38,7	38,4
	1123	40,6	39,8

DISCUSSION

Les faits rapportés dans ce chapitre montrent que l'hormone androgène (propionate de testostérone) provoque un développement du segment tubuleux semblable à celui réalisé par l'hormone testiculaire : elle stimule à la fois la multiplication des tubes et leur activité sécrétrice. Nos observations apportent de plus des précisions sur le mode d'action de cette hormone.

L'injection d'une dose unique de propionate de testostérone permet en effet de déceler les transformations successives que cette hormone provoque dans la glande tubuleuse : disparition des stries éosinophiles, hypertrophie des noyaux, apparition de l'ergatoplasme, enfin apparition de la sécrétion.

L'hypertrophie du noyau des cellules tubuleuses sous l'action de la testostérone a été également observée par V. VALERI (1954) qui a mesuré le volume nucléaire de ces cellules chez les Souris mâles castrés et chez celles, chez lesquelles avait été faite une implantation d'hormone androgène. Cet auteur conclut que le volume nucléaire varie parallèlement à l'activité sécrétrice.

Il existe une différence en ce qui concerne le développement de l'ergatoplasme chez les mâles normaux et chez les mâles castrés traités par la testostérone. Chez les premiers, comme nous l'avons déjà signalé (chap. III), il est très rare de rencontrer une glande tubuleuse présentant un ergatoplasme bien visible. Il semble que normalement, l'apparition des ribonucléines soit fugace. Au contraire, chez les animaux traités par la testostérone, l'ergatoplasme apparaît dès le 2^e jour après l'injection de l'hormone, et se maintient jusqu'au 5^e jour. C'est là un phénomène très particulier et qui semble indiquer que le mode d'action de l'hormone testiculaire sécrétée d'une façon continue diffère notablement de celui du propionate de testostérone injectée en une seule fois.

Chez tous les mâles castrés, traités par le propionate de testostérone, la réaction de la vésicule séminale se superpose exactement dans le temps à celle de la glande tubuleuse (fig. 5, 6, 7, 8). C'est au moment où celle-ci présente les tubes les plus larges et la sécrétion la plus abondante que les vésicules séminales atteignent leur poids maximum. Quand la glande tubuleuse régresse, les vésicules séminales diminuent de poids. Il faut noter cependant que la sécrétion apparaît plus tôt dans les vésicules séminales que dans la glande tubuleuse et qu'elle persiste plus longtemps. De plus l'injection de propionate de testostérone dans la sous-maxillaire montre que la cellule tubuleuse réagit directement à l'hormone, comme le font par exemple, les cellules de la vésicule séminale (A. LACASSAGNE et A. RAYNAUD, 1937). L. ARVY et M. GABE (1950) ont suggéré que la testostérone n'agirait pas directement sur la sous-maxillaire mais exercerait son action par l'intermédiaire de la thyroïde. Selon ces auteurs, la régression du segment tubuleux, à la suite de la castration, serait due

à un hypo-fonctionnement thyroïdien et sa répartition sous l'action de la testostérone à une stimulation de la thyroïde par cette hormone.

Les résultats apportés dans ce chapitre ne sont pas en faveur de cette hypothèse : en effet, l'ensemble des observations suivantes :

1) réaction unilatérale de la glande, à l'injection locale de propionate de testostérone ;

2) rapidité et ampleur de la réaction du segment tubuleux aux injections de cette hormone, chez la Souris castrée ;

3) similitude de la réaction de ce segment avec celle des autres récepteurs sexuels des hormones androgènes ;

conduit à admettre que ce sont bien les hormones androgènes qui, chez la Souris mâle normale, maintiennent l'activité du segment tubuleux.

Mais l'action des hormones androgènes peut-elle s'exercer en l'absence de la thyroïde ? ou encore est-il nécessaire que des hormones thyroïdiennes soient associées aux hormones androgènes pour obtenir le développement complet du segment tubuleux ?

Ces problèmes seront abordés dans des chapitres ultérieurs consacrés à l'étude des effets de la thyroïdectomie et de la thyroxine sur la sous-maxillaire.

ADDENDUM

Certains auteurs (Th. FEYELS-CABANES, 1947), ayant envisagé que la testostérone n'agirait pas en tant qu'hormone androgène mais en tant que stérol, ont décrit une régénération du segment tubuleux de la sous-maxillaire des Souris castrées sous l'effet du cholestérol. Devant ces conclusions nous avons été amenés à étudier d'une façon précise l'action du cholestérol sur les glandes sous-maxillaires (J. RAYNAUD, 1948) : 13 Souris mâles castrées, 10 Souris femelles (5 normales et 5 castrées) ont reçu du cholestérol pur (fourni par la maison Rhône-Poulenc) en solution dans l'huile d'olive, à raison de 0,5 à 2 milligrammes par jour pendant 10 jours et ont été sacrifiées le 12^e jour. Nous avons constaté :

1) que le cholestérol ne provoque pas d'augmentation du poids des sous-maxillaires ;

2) que le diamètre moyen des tubes chez les animaux traités n'est pas supérieur à celui des animaux témoins ;

3) que l'activité sécrétrice des cellules n'est pas stimulée.

Nous pensons donc que c'est bien en tant qu'androgène que le propionate de testostérone agit sur la sous-maxillaire et non en tant que stérol. Dans le cas contraire, on comprendrait mal pourquoi les hormones œstrogènes n'exercent aucune influence sur le segment tubuleux comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

RÉSUMÉ

L'étude de l'action du propionate de testostérone sur la glande sous-maxillaire montre :

1) que la réaction de cette glande à l'hormone mâle est identique chez les femelles et chez les mâles castrés ;

2) que le propionate de testostérone provoque une augmentation du poids de la sous-maxillaire ;

3) qu'il déclenche dans la glande tubuleuse une série de réactions qui se succèdent suivant un processus constant et bien déterminé :

a) une prolifération cellulaire dans les parois et à l'extrémité des tubes qui aboutit à leur allongement et à leur multiplication,

b) la disparition des stries éosinophiles à la base des cellules, l'apparition d'un ergatoplasme plus ou moins important et une légère hypertrophie du noyau,

c) l'élargissement des tubes au fur et à mesure que l'activité de leurs cellules augmente et que leur protoplasme apical s'accroît,

d) l'apparition de granulations dans les cellules en quantité d'autant plus importante que la quantité d'hormone injectée a été plus forte ;

4) que la dose minima d'hormone nécessaire pour provoquer une réaction discernable est de l'ordre de 50 à 100 μg ;

5) qu'une dose de 5 à 10 milligrammes en injection unique et au bout de 10 jours et une dose de 3 à 5 milligrammes en injections fractionnées pendant 15 jours provoquent un développement du segment tubuleux comparable à celui réalisé chez le mâle normal ;

6) que l'injection locale de propionate de testostérone dans la sous-maxillaire montre que cette hormone agit directement sur la cellule tubuleuse ; cette action ne s'exerce donc pas par l'intermédiaire d'une autre glande endocrine.

CHAPITRE VIII

**EFFETS DES HORMONES ŒSTROGÈNES
ET DE LA PROGESTÉRONE
SUR LES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES**

L'effet des hormones œstrogènes sur la sous-maxillaire a été étudié par A. LACASSAGNE sur des Souris normales (1940). Cet auteur n'a observé aucune action de benzoate d'œstrone sur la glande des femelles ; par contre avec des fortes doses de cette hormone, il a obtenu une castration hormonale des mâles, qui a entraîné une atrophie du segment tubuleux.

Nous avons entrepris d'étudier les effets du benzoate d'œstradiol et de la progestérone sur les sous-maxillaires, en injectant ces hormones à des Souris castrées, pour éliminer les influences hormonales des gonades.

I. — Effet de l'œstradiol sur les glandes sous-maxillaires.

1. — CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Quinze Souris ont été utilisées pour cette expérience (7 ♀ et 8 ♂). Les femelles ont été castrées à l'âge de 4 mois et utilisées 8 jours après l'opération. Les mâles ont été castrés à l'âge de 2 à 3 mois et mis en traitement 1 mois après l'opération. 2 ♂ et 2 ♀ castrés, appartenant aux mêmes portées que les animaux traités, ont été conservés comme témoins. Tous ces animaux ont été répartis en trois groupes :

le 1^{er} groupe (3 ♂ et 3 ♀) a reçu une dose totale de 140 µg. de benzoate d'œstradiol en 15 jours par injection de 20 µg. de cette hormone, tous les 2 jours ;

le 2^e groupe (3 ♂ et 2 ♀) a reçu une dose totale de 210 µg. de benzoate d'œstradiol par injection de 30 µg. tous les 2 jours ;

enfin le 3^e groupe (2 ♂ et 2 ♀) a reçu de l'huile d'olive à la dose de 1/20 de centimètre cube tous les 2 jours. Le benzoate d'œstradiol (point de fusion : 193° à 199° (bloc), pouvoir rotatoire $(\alpha)_D = + 57^\circ$ à 59° C = 10/0 (dioxane)) a été mis en solution dans l'huile d'olive pure neutralisée à raison de 400 milligrammes par centimètre cube.

2. — RÉSULTATS OBTENUS

a) *Sur les sous-maxillaires des femelles castrées.* — Chez toutes les femelles traitées, la sous-maxillaire a augmenté de poids d'une façon très sensible (voir tableau I). Cependant à l'examen histologique on n'observe pas de différence dans le développement du segment tubuleux entre les traitées et les témoins. Dans les 3 groupes d'animaux, le segment tubuleux est peu développé, les tubes sont étroits et les cellules qui les tapissent n'ont qu'une faible activité sécrétrice. De plus chez 2 femelles traitées, le segment tubuleux présente une régression très marquée, comparable à celle qui se produit consécutivement à la surrénalectomie. Il n'y a plus aucune activité sécrétrice dans les cellules qui sont basses, sans protoplasme apical (pl. XII, fig. 1).

Par contre, sous l'influence du benzoate d'œstradiol, la glande acineuse est légèrement hypertrophiée. Les acini qui la constituent sont plus larges et plus basophiles que normalement. Leurs noyaux paraissent diminués de volume et sont refoulés à la base des cellules. Il est probable que c'est l'hypertrophie de la partie acineuse de la sous-maxillaire qui est responsable de l'augmentation du poids de la glande.

Chez toutes les Souris traitées, la surrénale, colorée par les méthodes histologiques courantes hémalun-éosine, présente une zone de décoloration correspondant probablement à une dégénérescence graisseuse, située à la partie basale de la fasciculie, juste au-dessus de la zone X qui est très développée.

b) *Sur les sous-maxillaires des Souris mâles castrés.* — L'augmentation du poids des sous-maxillaires chez les mâles castrés traités par le benzoate d'œstradiol est tout à fait comparable à celle qui s'est produite chez les femelles castrées traitées par cette hormone. Comme chez les femelles

également, le segment tubuleux n'a subi aucune modification par rapport aux témoins, mais la glande acineuse est hypertrophiée, avec des acini larges et basophiles et des noyaux réduits de volume.

Dans les surrénales, on observe également une zone de décoloration à la base de la fasciculié, mais moins large que chez les femelles. D'autre part, la zone X est très réduite ou absente. Après ces injections de durée relativement courte (15 jours), les vésicules séminales sont atrophiques et insérées dans un tissu conjonctif dense. Elles présentent des modifications de leur épithélium qui tend à prendre un aspect pseudostratifié, avec des cellules plus hautes et des noyaux ovoïdes ou allongés dans l'axe de la cellule ; alors que chez les témoins les cellules sont cubiques avec un noyau sphérique, le tissu conjonctif et le muscle lisse de la paroi des vésicules séminales des animaux traités, sont hypertrophiés (pl. XIII, fig. 4) ; la lumière au contraire est dilatée et vide de sécrétion. Cette hyperplasie du tissu conjonctif chez les Souris mâles traitées par l'œstradiol a été également observée par E. HOWARD et H. ALLEN (1957).

TABLEAU I

Effet du dipropionate d'œstradiol sur les glandes sous-maxillaires des Souris femelles normales et des mâles castrés.

Dose totale d'œstradiol injectée μg.	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.	Poids des vésicules séminales pour 20 g. c. mg.
I. — Femelles normales.					
140	19	47	36,6	5,7	
140	20	49	35,5	5,5	
140	19	38	32,4	4,7	
210	18	45	36,7	4,4	
210	18	46	36,7	3,9	
Témoins	20	38	39,1	4,5	
	18	37	36,6	5	
II. — Mâles castrés.					
140	23	40	39,8	2,1	10
140	23	41	38,0	2,5	11
140	22	42	40,2	2,7	10
210	23	50	39,8	3	8,5
210	21	45	41,7	3,8	9
210	22	50	42,0	3,6	9,5
Témoins	22	33	38,0	3	3,5
	20	39	40,2	3	7

II. — Effet de la progestérone sur les glandes sous-maxillaires.

1. — CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Quinze Souris ont été utilisées (8 ♂ et 7 ♀) comme pour les animaux traités par l'œstradiol, les femelles ont été castrées à l'âge de 4 mois et mises en expérience 8 jours après l'opération; les mâles (castrés à l'âge de 2 à 3 mois) ont été utilisés 1 mois après la castration. Les animaux ont été divisés en 2 groupes :

le 1^{er} groupe (6 ♂ et 5 ♀) a reçu une dose totale de 28 milligrammes de progestérone en 15 jours par piqûre de 4 milligrammes tous les 2 jours ;

le 2^e groupe (2 ♂ et 2 ♀) a reçu 2/5 de centimètre cube d'huile d'olive tous les 2 jours pendant 15 jours.

La progestérone (point de fusion F = 130° (bloc), pouvoir rotatoire $(\alpha)_D = +188^\circ$) a été employée dans l'huile d'olive pure neutralisée à raison de 10 milligrammes par centimètre cube. A cette dilution, la quantité d'huile injectée est assez importante.

2. — RÉSULTATS OBTENUS

a) *Sur les sous-maxillaires des Souris femelles castrées.* — Sous l'influence de la progestérone, la sous-maxillaire n'a pas augmenté de poids. Par contre, l'examen histologique de cette glande, montre que le segment

TABLEAU II

*Effet de la progestérone sur les glandes sous-maxillaires
des Souris femelles normales et des mâles castrés.*

Dose totale mg.	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.	Poids des vésicules sémiales pour 20 g. c. mg.
I. — Femelles normales.					
28	25	41	40,2	4	
28	23	39	40,2	3,9	
28	22	39	41,3	4	
28	26	31	41,3	3,4	
28	24	30	40,2	3,3	
Témoins	21	44	37,3	4,7	
	22	34	35,8	3,6	
II. — Mâles castrés.					
28	24	41	40,2	3,5	6
28	23	41	40,2	2,7	8
28	24	33	38,4	2,9	8
28	26	37	42,0	3	5
28	26	37	43,1	3,6	6,5
28	23	34	42,4	3,2	7
Témoins	24	30	38,7	2,9	6,5
	24	45	42,4	3,3	7

tubuleux a été très légèrement stimulé (pl. XII, fig. 2). Les tubes ne sont pas plus nombreux chez les animaux traités que chez les témoins, mais ils sont plus larges et l'activité sécrétrice des cellules, qui les tapissent, est plus grande. Toutes présentent un protoplasme apical riche en fines granulations éosinophiles. Cette stimulation reste cependant très légère et bien inférieure à celle obtenue avec la thyroxine ou la testostérone, même à très faibles doses. La glande acineuse n'est pas modifiée.

Dans la surrénale la zone X a disparu, alors qu'elle est présente chez les témoins. On n'observe pas de zone claire dans la fasciculie comme chez les Souris traitées par l'œstradiol.

b) *Sur la sous-maxillaire des Souris mâles castrées.* — Le poids des sous-maxillaires n'est pas augmenté par rapport à celui des glandes des témoins. A l'examen histologique on voit que le segment tubuleux n'a pas subi de stimulation (ou seulement une très légère, dans 2 cas). Le diamètre des tubes n'a pas varié et l'activité sécrétrice n'est pas augmentée.

Les surrénales ne présentent pas de zone X, ni de zone de décoloration dans la corticale. Nous n'avons pas observé de différence dans l'état des vésicules séminales et des lobes prostatiques entre les animaux traités et les animaux témoins.

DISCUSSION

Les hormones œstrogènes n'exercent pas de stimulation sur le segment tubuleux de la sous-maxillaire ; elles provoquent même une régression de ce segment chez les femelles. Nous étudierons par quel mécanisme cette action se réalise, probablement par un effet indirect sur la sécrétion thyroïdienne.

La légère stimulation de la glande tubuleuse, qui se produit chez les femelles traitées par la progestérone, est comparable à celle observée chez les femelles gravides chez lesquelles cette hormone est sécrétée abondamment.

Ces résultats ne concordent pas avec ceux obtenus par L. C. JUNQUIRA et ses collaborateurs (1949). Cet auteur mentionne en effet une hypertrophie du segment tubuleux chez les Souris mâles castrées, traitées par la progestérone ou par l'œstradiol et aux doses que nous avons employées. Sans donner de précisions cet auteur parle de « phénomènes d'intensité moyenne, intermédiaires entre mâles et femelles ». Nous examinerons cette interprétation qui nous paraît discutable, au moment de l'étude de l'activité enzymatique de la sous-maxillaire.

RÉSUMÉ

Les résultats obtenus par traitement par les œstrogènes de Souris mâles et femelles castrées montrent :

1) que ces hormones provoquent une hypertrophie du poids des sous-maxillaires dans les 2 cas,

2) qu'elles n'exercent pas d'action stimulatrice vis-à-vis du segment tubuleux,

3) qu'elles provoquent une légère hypertrophie de la glande acineuse,

4) que la surrénale, sous l'influence de ces hormones, présente une zone de dégénérescence bien caractérisée dans la fasciculie et que la zone X reste très développée,

5) que les œstrogènes provoquent des modifications marquées de la vésicule séminale et des lobes prostatiques.

Les résultats obtenus par le traitement des Souris castrées des 2 sexes par la progestérone montrent :

1) que cette hormone ne provoque pas d'augmentation du poids des sous-maxillaires,

2) qu'elle stimule très légèrement l'activité du segment tubuleux chez les femelles et qu'elle est sans action sur ce segment chez les mâles,

3) qu'elle n'a pas d'action hypertrophiante sur la glande acineuse,

4) qu'elle fait disparaître la zone X de la surrénale.

CHAPITRE IX

EFFET DE LA SURRÉNALECTOMIE, ASSOCIÉE A LA CASTRATION, SUR LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié la régression du segment tubuleux de la sous-maxillaire, à la suite de la castration. Nous avons montré que cette régression n'est pas totale ; les tubes conservent une certaine activité sécrétrice, et, dans un nombre élevé de cas cette activité s'accroît chez les Souris castrées depuis 2 ou 3 mois. Nous avons envisagé le rôle de la surrénale dans le maintien de cette activité. Pour vérifier si cette hypothèse était exacte, nous avons pratiqué l'ablation des surrénales chez les Souris castrées (J. RAYNAUD, 1946, 1947, 1954). Ce sont les conditions expérimentales de la surrénalectomie et les résultats obtenus que nous rapportons dans ce chapitre.

A. — Conditions expérimentales.

Nous avons castré et surrénalectomisé 23 Souris : 17 mâles et 8 femelles, âgées de 2 à 3 mois. Pour les mâles, l'opération se fait en deux temps. Ils sont d'abord castrés par la méthode indiquée au chapitre précédent. Puis 3 semaines ou 1 mois après la castration, c'est-à-dire au moment où le segment tubuleux est déjà très régressé, ils sont surrénalectomisés.

1. — TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Les Souris sont anesthésiées à l'éther ou mieux au rectanol. On pratique une incision sur le flanc droit, juste au-dessous de la cage thoracique, au niveau du pôle supérieur du rein. On écarte avec précaution le lobe du foie qui coiffe le pôle supérieur du rein. Avec une pince fine, on pince sous la surrénale, on la tire, en déchirant avec une autre pince des ligaments qui la retiennent à la paroi abdominale et au rein, il faut éviter de saisir la surrénale entre les extrémités des pinces. Cette opération est délicate ; pour qu'elle soit réussie, il faut que la surrénale soit enlevée intacte. Il est indispensable de bien gratter la paroi abdominale et le pôle supérieur du rein pour enlever le tissu adipeux qui pourrait contenir un fragment de surrénale ou des surrénales accessoires. On suture la membrane péritonéale avec un fil de soie très fin et on ferme l'incision de la peau avec des agrafes métalliques. Après ablation de la surrénale droite, la surrénaleomie du côté gauche est pratiquée de la même façon.

Pour les femelles, la castration et la surrénalectomie sont pratiquées en même temps. Par la même incision, on enlève d'abord l'ovaire ; ensuite la surrénale est enlevée par la même méthode que celle employée pour les mâles.

Aussitôt après l'opération les Souris sont mises à une température assez élevée, surtout si elles ont été anesthésiées au rectanol. Nous plaçons une cage sur une platine chauffante ou sur un radiateur. Nous y laissons les Souris opérées au moins 1 heure. Elles sont mises ensuite dans une pièce dont la température est maintenue constante entre 18° et 20°.

Dans ces conditions la mortalité est faible. Sur 210 Souris que nous avons surrénalectomisées au cours de diverses expériences, la mortalité a été environ de 20 0/0. Cette mortalité est rarement due à un traumatisme opératoire mais plus souvent à l'anesthésie ; les Souris endormies à l'éther font facilement des syncopes mortelles ; celles traitées par le rectanol ne résistent pas à une dose très légèrement supérieure à celle nécessaire pour les endormir.

A l'autopsie, les sous-maxillaires sont pesées et fixées au Zenker ainsi que le tractus génital. On prélève également le pôle supérieur des reins et une large zone des tissus qui l'entourent ; ces pièces sont fixées au Bouin et débitées en coupes sérieuses pour s'assurer qu'il ne reste pas de fragments de surrénales ou de surrénales accessoires.

2. — CONDITIONS DE SURVIE DES ANIMAUX SURRÉNALECTOMISÉS

Les Souris ne survivent pas à la surrénalectomie plus de 4 à 6 jours. Elles meurent après un amaigrissement considérable. Pour les maintenir en vie, il faut les traiter par l'acétate de désoxycorticostérone (DOCA). Nous avons employé de la DOCA cristallisée Codex, fournie par les laboratoires Roussel.

Nous l'utilisons en solution dans l'huile d'olive pure. Nous en injections par voie sous-cutanée, 2 à 2,5 mg. par semaine aux Souris opérées. Plus récemment, nous avons utilisé le DOCA sous forme cristallisée. Son emploi est plus facile et donne d'excellents résultats. Nous insérons 10 à 12 milligrammes de cette hormone sous la peau, au niveau des incisions faites pour l'opération, après avoir suturé le péritoine. Avec ces doses, les Souris vivent parfaitement au moins 2 mois. Elles perdent un peu de poids dans les jours qui suivent l'opération puis reprennent leur poids normal et même augmentent de poids comme les animaux normaux.

B. — Résultats obtenus.

1. — VARIATIONS PONDÉRALES

Chez toutes les Souris castrées-surrénalectomisées les sous-maxillaires diminuent de poids (tableaux I et II). Cette diminution est un peu plus marquée que celle qui se produit après simple castration. Chez les mâles

castrés le poids des sous-maxillaires tombe rarement au-dessous de 35 milligrammes, alors que chez les mâles castrés-surrénalectomisés, il est souvent inférieur à 30 milligrammes (rappelons que le poids des sous-maxillaires chez les mâles normaux est de 50 à 60 milligrammes). Chez les femelles castrées-surrénalectomisées, la diminution du poids est moins sensible. Ceci est dû au fait que la régression, portant sur le segment tubuleux déjà peu développé normalement chez les femelles, n'entraîne pas une perte de substance appréciable.

2. — EFFET DE LA SURRÉNALECTOMIE SUR LA STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA GLANDE

L'examen histologique montre qu'après la surrénalectomie bilatérale totale, chez les Souris des 2 sexes, le segment tubuleux s'atrophie complètement. L'aspect de la sous-maxillaire est alors très caractéristique (pl. XI, fig. 1) on ne voit plus que des tubules très minces, à la lumière étroite et vide, dispersée au sein de la glande acineuse ; le diamètre moyen de ces tubules n'est plus que de 26 à 34 μ . Examinés à un fort grossissement les tubules montrent une paroi formée de cellules basses, cuboïdales. Le noyau ovoïde ou sphérique, parfois très chromatique, occupe le centre de la cellule ; il n'est surmonté que d'une faible épaisseur de cytoplasme clair et totalement dépourvu de granulations ; au-dessous du noyau dans la région basale de la cellule, existent des stries éosinophiles. Cette atrophie profonde des cellules correspond donc à un arrêt total de l'activité sécrétrice ; le contraste entre l'aspect de ces glandes et celles d'un mâle simplement castré est frappant (pl. XI, fig. 2).

Cette régression du poids de la sous-maxillaire et cette atrophie du segment tubuleux se font dans les 3 semaines qui suivent la surrénalectomie. Après ce délai l'involution des tubes est complète et on n'observe plus de changement dans la morphologie de la sous-maxillaire. Nous avons sacrifié des Souris 3 et 4 mois après l'opération et leurs sous-maxillaires présentèrent le même aspect que celles des animaux sacrifiés 3 semaines après.

Nous avons fait les coupes sérieées du pôle supérieur des reins chez 17 animaux. Elles nous ont montré que la surrénalectomie était totale sauf chez 3 Souris, 2 ♂ et 1 ♀, chez lesquelles nous avons trouvé des restes de surrénales. Chez ces animaux, la sous-maxillaire est semblable à celle d'animaux simplement castrés. Les tubes mesurent de 35 à 38 μ et leurs cellules contiennent des grains de sécrétion.

Ainsi s'il reste des fragments de surrénales ou une surrénale accessoire (il nous est arrivé d'en trouver quelquefois au cours d'autres expériences, sur des Souris castrées-surrénalectomisées), l'atrophie complète du segment tubuleux ne se produit pas. Par conséquent l'image histologique de la sous-maxillaire peut servir de test à une surrénalectomie totale.

3. — EFFET DE LA SURRÉNALECTOMIE SUR LE TRACTUS GÉNITAL DES SOURIS

L'effet de la surrénalectomie sur le tractus génital des Souris a été trop étudié pour qu'il soit nécessaire que nous le décrivions ici. Chez nos Souris surrénalectomisées, le tractus génital est complètement atrophié et cette atrophie est plus marquée que celle qui se produit après simple castration. En voici quelques caractéristiques à partir de 3 semaines après l'opération.

Chez les mâles, les vésicules séminales pèsent de 2 à 7 milligrammes. L'étude histologique montre que leur épithélium, enserré dans une épaisse couche de tissu conjonctif, est formé d'une assise de cellules basses ; au-dessus du noyau il n'y a qu'une très mince couche de cytoplasme ; dans la lumière on ne trouve plus de sécrétion. Les glandes coagulantes ne montrent plus d'activité sécrétrice. Seules les glandes prostatiques contiennent un reste de sécrétion, mais les tubules sont atrophiques.

TABLEAU I

*Effet de la surrénalectomie, associée à la castration,
sur les sous-maxillaires des Souris mâles.*

Délai entre la surrénalectomie et le sacrifice jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. mg.	Diamètre des tubes μ .	Poids de la vésicule séminale mg.	Restes surrénaliens
23	19,5	20	30,3	4,2	0
23	29,5	45	31,4	5	0
25	23	30	29,2	7,5	0
30	22,5	27	31,4	3,5	0
30	21	29	34,0	5	0
30	21	36	31,4	5	
30	25	43	30,0	5,5	0
33	21,5	32	32,5	5	0
33	21,5	32	25,9	2,5	0
38	21,5	37	36,0	4,5	+
38	22,5	35	30,0	4,5	0
44	27	39	31,1	5,5	0
44	27	35	38,1	7,5	+
44	23	39	34,4	4,5	0
44	22	35	28,2	7	
90	21	32	32,9	5,5	
90	21,5	37	32,9	3	0
120	24	28	33,6	4	

Chez les femelles, le repli balano-prénuptial clitoridien est complètement soudé. Il est plus mince que celui des femelles castrées. Il n'est formé que de 2 ou 3 assises cellulaires et ne présente que peu de cellules pycnotiques entre les lames soudées.

TABLEAU II

*Effet de la surrénalectomie, associée à la castration,
sur les sous-maxillaires de Souris femelles.*

Délai entre la surrénalectomie et le sacrifice jour	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. mg.	Diamètre des tubes μ	Restes surrénaliens
21	22	37	31,4	0
21	20,5	34	31,4	0
21	20	30	31,8	
24	27	33	32,2	0
24	24	35	36,6	+
30	22,5	25	26,0	0
40	27	36	34,8	
68	23	27	31,4	0
90	19	25	34,5	

DISCUSSION

La surrénalectomie, associée à la castration entraîne l'atrophie complète du segment tubuleux : elle supprime la faible activité sécrétrice que les cellules tubuleuses conservaient après la castration seule.

Les résultats semblaient indiquer que c'est bien la surrénale qui maintient une certaine activité des tubes sécréteurs en l'absence des gonades. Mais comment agit la surrénale ? Il existe deux possibilités : action directe par sécrétion d'une hormone surrénalienne activant les sous-maxillaires ou action indirecte par l'intermédiaire d'une autre glande.

1) En ce qui concerne l'action directe, on peut envisager que les surrénales sécrètent soit des substances du groupe « hormones mâles » (androstène-dione ou adrénostérone, etc.) soit d'autres céstostéroïdes du groupe cortisone ou corticostérone) qui stimuleraient directement les cellules du segment tubuleux.

2) Ou bien la surrénale interviendrait par une action indirecte en permettant à d'autres glandes (thyroïde par exemple) d'exercer une activité stimulante sur la sous-maxillaire.

L'étude de l'action des hormones surrénaliennes sur la glande sous-maxillaire d'une part, l'étude du rôle de la thyroïde d'une part, permettront de définir l'action propre de la surrénale.

RÉSUMÉ

1) La surrénalectomie, associée à la castration, entraîne dans les 3 semaines qui suivent l'opération une atrophie complète du segment tubuleux dans les 2 sexes avec disparition de toute activité sécrétrice.

2) L'atrophie du segment tubuleux de la sous-maxillaire peut servir de test biologique à une surrénalectomie totale.

CHAPITRE X

EFFETS DE DEUX HORMONES SURRÉNALIENNES
SUR LES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES

Dans notre étude sur le développement du segment tubuleux qui se produit chez les Souris castrées, nous avons envisagé l'action possible d'hormones surrénaliennes, par analogie à la stimulation qu'exerce ces hormones sur les caractères sexuels secondaires. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons choisi d'étudier deux hormones surrénaliennes de type différent : une hormone à activité androgène, l'androstène-dione et une hormone sans activité androgène, la cortisone.

I. — Effet de l'androstène-dione sur la sous-maxillaire.

A. — *Conditions expérimentales.*

Pour cette étude 18 Souris ont été utilisées (5 ♂ et 13 ♀). Les femelles ont été castrées et surrénalectomisées en même temps et mises en expérience 3 semaines à 1 mois après l'opération. Les mâles ont été castrés à l'âge de 2 à 3 mois, surrénalectomisés 1 mois après la castration, et mis en expérience 3 semaines à 1 mois après cette dernière opération. L'androstène-dione (4-androstène 3,17-dione, point de fusion = $171^{\circ} \pm 1$ (bloc), pouvoir rotatoire $(\alpha)_D = \pm 190^{\circ} \pm 1$ (alcool)), a été injecté par voie sous-cutanée à des doses totales variant de 2 à 9,5 mg. ; la durée du traitement a été de 15 jours et l'intervalle des injections de 3 jours. Deux jours après la dernière injection les animaux ont été sacrifiés, leurs sous-maxillaires pesées et fixées ainsi que les vésicules séminales ; le clitoris et la thyroïde ont été également fixés. Nous avons pris comme témoins les animaux castrés-surrénalectomisés dans les mêmes délais et dont les caractéristiques ont été étudiées dans le chapitre sur la surrénalectomie (voir p. 460 et 461).

B. — *Résultats obtenus.*

1. — CHEZ LES MALES

Une dose de 2 à 6 milligrammes d'androstène-dione n'a pas entraîné dans un délai de 15 jours d'augmentation de poids de la sous-maxillaire. L'examen histologique de cette glande montre que chez les animaux qui ont reçu 2 à 4 milligrammes d'androstène-dione, le segment tubuleux est très légèrement stimulé. Les tubes sont un peu plus larges et un peu plus nombreux que chez les animaux témoins castrés et surrénalectomisés. Les cellules qui les tapissent restent cependant claires et sont dépourvues de granulations.

Les vésicules séminales, par contre, sont nettement stimulées. Leurs sinuosités glandulaires sont nombreuses, tapissées de hautes cellules à aires claires et leur lumière contient de la sécrétion.

Chez les animaux traités par 6 milligrammes d'androstène-dione le segment tubuleux est plus développé. Les tubes plus nombreux et plus larges sont tapissés de cellules dont le protoplasme apical contient de fines granulations. On trouve un peu de sécrétion dans la lumière des tubes. Le développement du segment tubuleux est cependant plus faible que celui qui se produit spontanément chez quelques mâles castrés.

Par contre les vésicules séminales et les lobes prostatiques de ces mâles sont très développés et contiennent une abondante sécrétion. Une telle stimulation de ces glandes est très supérieure à celle que l'on observe chez les mâles castrés (pl. XIII, fig. 6).

Il y a donc ici une dissociation entre les réactions du segment tubuleux et des caractères sexuels secondaires à l'androstène-dione. Ces derniers réagissent à des doses très faibles de cette hormone, qui sont sans action ou ont une action très faible sur le segment tubuleux.

2. — CHEZ LES FEMELLES

Chez les femelles qui n'ont reçu que 2 milligrammes d'androstène-dione, le poids des sous-maxillaires n'est pas modifié et le segment tubuleux reste atrophique, comme il l'est chez les femelles castrées surrénalectomisées; les tubes sont peu nombreux, étroits et sans aucune activité sécrétrice. Cependant le repli clitoridien témoigne d'une légère stimulation androgène, sa paroi est épaissie, par rapport aux témoins. Elle est formée de 4 à 5 assises cellulaires alors que chez les témoins elle n'est représentée que par 1 ou 2 assises. Chez les femelles traitées par 4 et 4,5 mg. d'androstène-dione, le segment tubuleux est stimulé. Les tubes sont plus larges, mais ils restent peu nombreux et la sécrétion peu abondante. Chez l'une d'elles on voit apparaître quelques ribonucléines à la base des cellules (pl. XII, fig. 4). Chez ces ♀ le clitoris est très épaissi, clivé et présente des couches cornées (pl. XIII, fig. 2).

Chez les ♀ traitées par 9 milligrammes d'androstène-dione, le poids des sous-maxillaires est augmenté. Le segment tubuleux est hypertrophié. Les tubes sont plus nombreux, beaucoup plus larges, ils atteignent 54 μ de diamètre et les cellules qui les tapissent contiennent une abondante sécrétion. Le développement du segment tubuleux est alors tout à fait comparable à celui qui se produit spontanément chez quelques femelles castrées. Mais chez ces femelles, le repli clitoridien très épaissi est complètement clivé ce qui ne se produit jamais chez une femelle castrée.

On observe donc ici, comme chez les mâles, une différence dans le seuil de sensibilité à l'androstène-dione entre le segment tubuleux et le repli clitoridien. Ce dernier étant stimulé à des doses qui sont sans effet sur le premier. Et aux doses élevées auxquelles le segment tubuleux réagit, le développement du repli clitoridien dépasse de beaucoup ce qu'il est chez les femelles castrées.

TABLEAU I

*Effet de l'androstène-dione sur les sous-maxillaires
des Souris mâles et femelles castrées surrénalectomisées.*

Dose totale d'hormone injectée	Poids de la souris	Poids de la sous-max. pour 20 g. c.	Diamètre des tubes	Poids de la vésicule séminal pour 20 g. c.
mg.	g.	mg.	μ	mg.
I. — Femelles.				
2	22,5	31	35,8	
2	22,5	36	36,6	
4	24	25	34,7	
4	24	24	37,6	
4,5	25	31	39	
4,5	22	36	41	
4,5	20	36,5	37	
4,5	21,5	39	42	
9	25	38	49,7	
9	24	35	47,9	
9,1	23	33	52,1	
9,1	22	38	52,9	
9,1	23	33	47,5	
II. — Mâles.				
2	25	31	39,8	5,7
4	24	31	40,2	4,1
4	21	28	38,4	4,7
6	26	38	44,2	7,3
6	25	35	40,6	7,6

II. — Effet de la cortisone sur les sous-maxillaires.

A. — Conditions expérimentales.

Pour l'étude de cette hormone, 20 Souris (12 ♀ et 8 ♂) ont été castrées et surrénalectomisées dans les mêmes délais que ceux indiqués pour les Souris traitées par l'androstène-dione. Nous avons utilisé l'acétate de cortisone Roussel en suspension à 2,5 mg. par centimètre cube. La dose administrée a varié de 6 à 30 milligrammes et a été injectée en 15 jours en 2 piqûres par semaine. Les animaux ont été sacrifiés de 2 à 3 jours après la dernière injection. Les sous-maxillaires et vésicules séminales ont été pesées et fixées; la thyroïde, le repli clitoridien ont été fixés.

B. — Résultats obtenus.

1. — CHEZ LES MALES

Le poids des sous-maxillaires est augmenté chez tous les animaux traités, sauf un. Il dépasse 40 milligrammes et même 50 milligrammes alors qu'il n'atteint pas 40 milligrammes chez les animaux castrés-surrénalectomisés.

Pour l'examen histologique des sous-maxillaires, nous séparerons les animaux en 2 groupes : le 1^{er} comprenant ceux qui ont reçu 7,5 et 15 milligrammes de cortisone et le 2^e comprenant ceux qui ont reçu 20 et 23 milligrammes.

Chez les animaux appartenant au 1^{er} groupe, le segment tubuleux est légèrement stimulé, les tubes sont plus nombreux et plus larges que chez les témoins, les cellules qui les tapissent présentent des granulations éosinophiles. Par contre, la glande acineuse n'est pas modifiée. En somme sous l'effet de la cortisone, le segment tubuleux a pris un développement absolument comparable à celui qu'il présente chez les Souris mâles simplement castrés. Dans le 2^e groupe, l'image histologique de la sous-maxillaire est un peu différente. Cette différence tient surtout au fait que la glande acineuse est hypertrophiée. Elle présente des cellules très élargies, dont le protoplasme est très basophile et dont les noyaux, diminuant de volume, sont localisés à la base des cellules. Le segment tubuleux est aussi un peu plus développé que dans le premier groupe. Les tubes ne sont pas plus larges, sauf chez un animal, mais ils sont plus nombreux et leurs cellules témoignent d'une plus grande activité sécrétrice.

Dans ce dernier groupe, la vésicule séminale et les lobes prostatiques sont légèrement stimulés (pl. XIII, fig. 5) (1).

2. — CHEZ LES FEMELLES

Chez toutes les femelles, le poids des sous-maxillaires est nettement augmenté (voir poids des sous-maxillaires des femelles castrées et surrénalectomisées).

L'examen histologique des sous-maxillaires des femelles, qui ont reçu de 6 à 10 milligrammes de cortisone, montre que la glande acineuse est très hypertrophiée, beaucoup plus que chez les mâles (pl. XII, fig. 3). Leurs cellules sont larges, avec un protoplasme abondant, homogène et basophile. Le segment tubuleux est complètement atrophique, comme chez les Souris témoins. Il est représenté par quelques tubes très étroits, dont les cellules sont basses et sans sécrétion. Il semble donc que c'est à l'hypertrophie de la partie acineuse de la glande qu'il faut attribuer l'augmentation du poids total de la sous-maxillaire. Chez les Souris, qui ont reçu 20 à 30 milligrammes de cortisone, la glande acineuse est encore hypertrophiée, mais le segment tubuleux est plus développé. Les tubes sont un peu plus nombreux et un peu plus larges, mais leurs cellules n'ont qu'une faible activité sécrétrice. Le segment tubuleux présente une image intermédiaire entre celle de ce segment chez les animaux surrénalectomisés et celui des animaux castrés. Le clitoris n'est pas stimulé chez ces femelles.

(1) Cette observation est à rapprocher de celle faite par P. DELOST (1953) sur le canal déférent du campagnol. Ce canal s'hypertrophie sous l'action de la cortisone chez les animaux privés de leurs surrénales.

TABLEAU II

*Effet de la cortisone sur les sous-maxillaires
des Souris mâles et femelles castrées surrénalectomisées.*

Dose totale d'hormone injectée mg.	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la vésicule séminal pour 20 g. c. mg.
I. — Femelles.				
6,5	23	38	37,5	
6,5	20,5	41,5	34,4	
7,5	23	41	35,1	
7,5	25	36	38,7	
7,5	22	40	36,7	
8,75	19	40	34,7	
8,75	19,5	39,5	34,4	
10	18	41	35,0	
20	18	35	36,1	
20	24	33	36,6	
30	21	46	36,8	
30	19	44	36,6	
II. — Mâles.				
7,5	21	39	39	4,8
7,5	20	42	41,3	5
15	20	41,5	39,5	5,5
15	22	50	40,9	5
20	19	38	40,2	6
20	22	46	39,5	5
23,75	18,5	55	41,7	4,1
23,75	17	67	40,2	5,2

DISCUSSION

1) L'androstène-dione, à la dose de 2 milligrammes, n'a pas d'action sur le segment tubuleux des Souris, mâles et femelles, castrées et surrénalectomisées. Par contre, cette substance exerce déjà une nette stimulation sur le clitoris des femelles et sur les vésicules séminales et lobes prostatiques des mâles.

A la dose de 6 à 9 milligrammes cette hormone provoque un développement du segment tubuleux chez les animaux castrés surrénalectomisés, tout à fait comparable à celui qui se produit spontanément chez les Souris castrées, mais le clitoris et les vésicules séminales sont alors beaucoup plus développés que chez les animaux privés de leurs gonades. Il ne paraît donc pas possible d'attribuer à cette hormone le développement du segment tubuleux qui se produit chez les Souris des 2 sexes en l'absence des gonades.

2) La cortisone met en évidence une différence sexuelle dans la réaction de la sous-maxillaire à cette hormone : chez les femelles, elle provoque une hypertrophie de la glande acineuse et n'a qu'une très faible action sur le

segment tubuleux. Chez les mâles castrés et surrénalectomisés cette hormone rétablit un développement du segment tubuleux identique à celui que ce segment présente chez les animaux castrés. Ce n'est qu'à une très forte dose (20 à 30 milligrammes) que cette hormone provoque une hypertrophie de la glande acineuse et celle-ci reste plus faible que chez les femelles.

La cortisone exerce donc une légère action stimulatrice sur le segment tubuleux chez les mâles ; il est possible que chez les mâles castrés, la surrénale joue un rôle dans le maintien de la faible activité des tubes sécréteurs. Par contre, l'influence de la surrénale n'ayant pu être mise en évidence chez la femelle, l'intervention d'une autre glande, la thyroïde, doit être envisagée.

CHAPITRE XI

EFFET DE LA THYROIDECTOMIE SUR LA GLANDE SOUS-MAXILLAIRE

Les premières observations relatives aux effets de la thyroïdectomie sur la glande sous-maxillaire ont été faites par C. P. LEBLOND et B. GRAD en 1948. Ces auteurs ayant thyroïdectomisé des Rats, ont constaté, à la suite de cette opération, une atrophie du segment tubuleux. En 1950, L. ARVY, M. GABE et C. H. DEBRAY ont obtenu une atrophie de ce segment chez le Rat et la Souris après administration d'antithyroïdiens ou à la suite d'un régime carencé, entraînant la mise au repos de la thyroïde.

A la suite de ces travaux, nous avons entrepris une étude détaillée du rôle de la thyroïde dans le développement du segment tubuleux chez la Souris. Nos premières observations ont porté sur les effets de la thyroxine sur cette glande chez les Souris castrées (J. RAYNAUD, 1950). Sous l'effet de cette hormone, nous avons vu les tubes sécréteurs s'hypertrophier. Nous avons alors été amenés à étudier l'effet de la thyroïdectomie dans les 2 sexes et les interactions existant entre la glande thyroïde, les gonades et les surrénales sur le développement du segment tubuleux.

Nous étudierons successivement dans ce chapitre et les suivants :

- 1) les effets de la thyroïdectomie sur la sous-maxillaire des Souris femelles et des Souris mâles ;
- 2) l'action des différentes hormones, seules ou associées, sur la sous-maxillaire des Souris thyroïdectomisées ;
- 3) les effets de la thyroxine sur la glande sous-maxillaire de Souris castrées ;
- 4) l'antagonisme apparent, vis-à-vis du développement du segment tubuleux, des hormones œstrogènes et thyroïdiennes ;

5) les interactions entre les hormones thyroïdiennes et surrénaliennes sur la glande sous-maxillaire.

Pour supprimer la thyroïde, chez la Souris, nous avons employé deux méthodes : la thyroïdectomie chirurgicale et la thyroïdectomie au moyen d'injections d'iode radioactif. La technique opératoire et les résultats obtenus seront décrits successivement.

I. — Thyroïdectomie chirurgicale.

TECHNIQUE OPÉRATOIRE

La thyroïdectomie totale est très difficile à réaliser chez la Souris : les deux lobes thyroïdiens accolés de part et d'autre de la trachée, entourent, à leur partie supérieure, une branche de l'artère carotidienne. Il est difficile d'enlever tous les tissus thyroïdiens sans léser cette artère et provoquer une hémorragie qui est souvent mortelle. Mais la plus grande difficulté est en rapport avec la situation du nerf récurrent qui longe la trachée et qui est plus ou moins englobé dans les lobes thyroïdiens ; une lésion dans ce nerf provoque une gêne respiratoire chez la Souris, suivie de mort rapide, ou à plus ou moins longue échéance. Dans la lignée que nous avons utilisée, ce nerf est complètement enchâssé dans le tissu thyroïdien qu'il faut enlever fragment par fragment. Dans ces conditions, la thyroïdectomie totale est presque impossible. De fait, les coupes sérieées de la région thyroïdienne de nos Souris opérées ont toujours montré des restes thyroïdiens. Les restes étaient quelquefois minimes, constitués par quelques acini, mais ils existaient. Aussi nous avons complété notre étude sur les effets de l'ablation de la thyroïde sur les Souris, en utilisant pour détruire cette glande l'iode radioactif. Nous décrirons plus loin cette méthode.

Les effets de la thyroïdectomie sur la sous-maxillaire étant différents chez les mâles et chez les femelles, nous les décrirons séparément.

1. — EFFETS DE LA THYROÏDECTOMIE CHIRURGICALE SUR LES SOUS-MAXILLAIRES FEMELLES

Nous rapportons ici les résultats obtenus chez 7 Souris femelles, chez lesquelles les restes thyroïdiens étaient minimes. Nous distinguerons deux groupes parmi ces Souris : dans le premier groupe, les Souris présentant une gêne respiratoire ont été sacrifiées 2 à 3 jours après l'opération ; dans le deuxième, elles ont été sacrifiées de 10 à 30 jours après.

Dans le premier groupe, comprenant 3 Souris, le poids de la sous-maxillaire n'est diminué que chez une seule (tableau I). A l'examen histologique, chez les 3 Souris, la sous-maxillaire présente un aspect très particulier : la glande acineuse est hypertrophiée et montre des acini gonflés

d'une substance homogène colorée en violet pâle par les colorants habituels (hémalun-éosine), les noyaux petits sont accolés à la base des cellules. La glande tubuleuse est constituée de tubes plus étroits que normalement, mais contenant une sécrétion très éosinophile. Les limites cellulaires ne sont pas visibles, les noyaux diminués de volume sont situés à la base des cellules qui ne présentent pas de protoplasme basal. Cette image de la sous-maxillaire semble liée à une cessation brusque de la sécrétion thyroïdienne. Néanmoins, il est possible qu'elle soit déterminée ici par un processus pathologique, les Souris ayant été sacrifiées presque mourantes.

Les autres Souris, sacrifiées de 7 à 30 jours après l'opération, sont en bon état et n'ont pas perdu de poids (tableau I). Par contre, on constate une diminution très nette du poids des sous-maxillaires, qui pèsent chez 3 d'entre elles, moins de 30 milligrammes. L'examen histologique montre que la glande acineuse présente un aspect à peu près normal, cependant elle reste légèrement hypertrophiée. Par contre, le segment tubuleux est complètement atrophié : les tubes sont étroits (22 à 26 μ de diamètre), peu nombreux, tapissés de cellules ayant un protoplasme basal strié, un noyau en position médiane et un protoplasme apical sans granulation. La glande tubuleuse est tout à fait comparable à celle d'une femelle castrée sur-rénalectomisée. La thyroïdectomie, même subtotale, entraîne donc, chez la Souris femelle, une atrophie complète du segment tubuleux avec perte de toute activité sécrétrice et ceci dans un délai de 7 à 15 jours. Ce résultat indique le rôle prépondérant de la thyroxine dans le maintien du développement de ce segment chez les femelles.

2. — EFFETS DE LA THYROÏDECTOMIE CHIRURGICALE SUR LA SOUS-MAXILLAIRE DE SOURIS MALES

Bien que la thyroïdectomie chirurgicale ait été pratiquée sur un assez grand nombre de Souris mâles, nous ne présentons les résultats que pour 3 d'entre elles chez lesquelles les restes thyroïdiens étaient aussi réduits que chez les femelles thyroïdectomisées par le même procédé. Les 3 Souris ont été sacrifiées 30 jours après l'opération. Elles ont peu perdu de poids (1 à 2 grammes) mais leur sous-maxillaire en a perdu sensiblement (tableau II) ; l'examen histologique montre que la glande acineuse est légèrement hypertrophiée, comme chez les femelles. Le segment tubuleux est un peu moins développé que chez les témoins, cependant les tubes restent nombreux et larges (47 à 51 μ de diamètre), tapissés de cellules hautes qui contiennent des granulations, mais moins abondantes que normalement. La glande tubuleuse n'a donc subi, à l'encontre de ce qui se passe chez les Souris femelles, qu'une légère diminution de son activité sécrétrice. La persistance de cette activité pouvait être attribuée aux restes thyroïdiens que nous avons rencontrés sur les coupes sériées. Nous avons donc décidé d'éliminer totalement la thyroïde en la détruisant à l'aide de l'iode radioactif.

TABLEAU I

*Effet de la thyroïdectomie chirurgicale sur la sous-maxillaire
de Souris femelles et de Souris mâles.*

Délai entre la thyroïdectomie et le sacrifice jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids du testicule pour 20 g. c. mg.	Poids de la vésicule séminal pour 20 g. c. mg.
I. — <i>Souris femelles.</i>					
2	16	25	31		
3	22	38	36,6		
3	19	37	36,6		
7	18	23	32		
10	21	25	30,5		
15	15	26	26,2		
30	20	35	32,2		
Témoins	20	37	40,7		
	20	38	39,8		
	20	38	41,5		
II. — <i>Souris mâles.</i>					
30	23	35	47,5	90	26
	22	45	51,2	65	12
	23	32	49,7	81	26
Témoins	25	44	52,7	84	49
	24	49	53,6	90	51
	24	54	55,9	78	46

II. — Effets de la thyroïdectomie par l'iode radioactif sur la sous-maxillaire de Souris mâles.

1. — TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Pour pratiquer cette opération, nous nous sommes inspirés des travaux de A. GORBMAN (1947 et 1950) qui a recherché quelles étaient les doses d'iode radioactif nécessaires pour obtenir une destruction totale de la thyroïde chez les Souris et à partir de quels délais cette destruction était réalisée. Nous avons utilisé l'iode radioactif sous forme de NaI (^{131}I), sans entraîneur qui nous a été fourni par le C. E. A. Les injections sont faites sous la peau du dos. 7 Souris mâles ont été traitées : 3 ont reçu une dose de 440 μc . et les 4 autres, 220 μc . ; elles n'ont pas été soumises à un régime alimentaire spécial.

2. — RÉSULTATS OBTENUS

La dose de 440 μc . s'est révélée mortelle pour les Souris. Elles meurent de 4 à 20 jours après l'injection en ayant subi une perte de poids considérable.

Les Souris traitées par 220 μ c. sont restées en bon état et ont été sacrifiées de 38 à 45 jours après l'injection. Elles ont subi une légère perte de poids passant de 25 et 26 grammes à 19 et 20 grammes. L'examen de la trachée sur coupes sériées montre que toute structure thyroïdienne a disparu. A l'emplacement de la glande on ne trouve plus qu'un tissu fibreux parcouru par des capillaires et envahi de cellules pigmentaires qui ne sont autres que des macrophages qui se chargent de sels ferriques. On trouve ça et là un résidu d'anciens follicules sous forme d'une petite masse ovoïde de matière éosinophile, mais PAS-négative, bordée par quelques noyaux allongés parallèlement à sa périphérie. Dans ces résidus aucune cellule n'existe ni aucun vestige d'organisation folliculaire. Chez ces animaux, la thyroïde est donc complètement détruite et il n'y a pas de colloïde (pl. XIV, fig. 2).

La glande sous-maxillaire de ces Souris pèse un peu moins que celle des témoins (tableau II). Histologiquement, elle montre une glande acineuse légèrement hypertrophiée et une glande tubuleuse un peu moins développée que normalement ; les tubes sont restés larges (50 à 51 μ de diamètre) et ramifiés (pl. XIV, fig. 4). Cependant l'activité sécrétrice des cellules de leurs parois est altérée : le protoplasme apical clair contient de fines granulations peu colorées par l'éosine ; il n'y a pas de sécrétion dans la lumière des tubes. La synthèse complète de la sécrétion n'a donc pu se faire en l'absence des hormones thyroïdiennes. Les résultats sembleraient donc indiquer que les hormones testiculaires stimulent les cellules tubuleuses en l'absence de la thyroïde, mais ne les stimulent qu'incomplètement ; l'activité cellulaire n'aboutissant pas à une sécrétion normale.

TABLEAU II

*Effet de la radiothyroïdectomie
sur la sous-maxillaire de Souris mâles.*

Délai entre l'injection de NaI et le sacrifice jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids des testicules pour 20 g. c. mg.	Poids de la vésicule séminal pour 20 g. c. mg.
38	20	40	50,5	102	51
38	20	52	51,8	96	45
45	22	38	47,2	105	36
45	19	34	43,2	92	27
Témoins	26	60	60,0	110	46
	25	46	54,5	95	62
	27	52	52,7	110	66

III. — Effets de l'injection de différentes hormones sur les sous-maxillaires de Souris femelles dont la thyroïde a été détruite par l'iode radioactif.

1. — DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Des doses échelonnées entre 280 et 300 μc . d'iode radioactif ont été utilisées pour détruire la thyroïde de Souris femelles adultes pesant de 18 à 22 grammes. Douze Souris femelles ont été ainsi radiothyroïdectomisées. Quatre semaines après l'injection d'iode radioactif elles ont été réparties comme suit :

- a) Trois Souris n'ont reçu aucune injection d'hormones et ont servi de témoins ;
- b) Trois Souris ont reçu des injections de thyroxine ;
- c) Quatre Souris ont reçu des injections de propionate de testostérone ;
- d) Deux Souris ont reçu à la fois de la thyroxine et du propionate de testostérone.

Le traitement hormonal a duré 10 jours et toutes ces Souris ont été sacrifiées en même temps, 2 jours après la dernière injection. Elles ont toutes perdu peu de poids : 2 à 5 grammes.

L'examen de la région thyroïdienne sur coupes sériées révèle, chez toutes ces femelles, une destruction complète de la thyroïde. A la place de cette glande on trouve des tracées fibreuses à noyaux allongés avec quelques macrophages et des vaisseaux dilatés. Il n'existe plus aucune organisation folliculaire, ni colloïde.

2. — RÉSULTATS OBTENUS

a) *Effet de la radiothyroïdectomie sur les sous-maxillaires de Souris femelles témoins.* — Chez ces Souris, la sous-maxillaire a très sensiblement diminué de poids (tableau III). A l'examen histologique, elle présente une glande acineuse très légèrement hypertrophiée et par contre, un segment tubuleux complètement atrophié. Il n'est plus représenté que par de rares tubes dispersés dans la glande acineuse et très étroits (22 à 25 μ de diamètre) tapissé de cellules basses, dont le noyau occupe la presque totalité et qui sont complètement dépourvues d'activité sécrétrice (pl. XIV, fig. 3). L'image de la sous-maxillaire est tout à fait comparable à celle obtenue après thyroïdectomie par voie chirurgicale.

b) *Effet d'injection de thyroxine sur la sous-maxillaire de Souris femelles radiothyroïdectomisées.* — Ces Souris, 1 mois après l'injection d'iode radioactif ont reçu une dose quotidienne de 10 μg . de thyroxine pendant 10 jours. Lorsqu'on compare deux coupes histologiques de sous-maxillaire, l'une de femelle radiothyroïdectomisée, l'autre de femelle radiothyroïdectomisée traitée par la thyroxine, on observe des changements notables de la glande sous l'effet de la thyroxine. Les tubes sécréteurs sont plus nombreux et surtout beaucoup plus larges chez les femelles traitées par la thyroxine que chez les femelles témoins ; leur diamètre passe de 22 à 45 μ .

Si l'on compare cette glande à celle d'une femelle normale, on s'aperçoit qu'on a rétabli le type d'une sous-maxillaire de femelle normale. Cependant, on est surpris de constater que la thyroxine n'a pas provoqué chez ces Souris thyroïdectomisées le grand développement des tubes qu'elle

produit chez les femelles normales ou castrées ayant leur thyroïde intacte. Ici le diamètre des tubes ne dépasse pas $47\ \mu$ alors qu'avec les mêmes doses d'hormone il atteint et dépasse $50\ \mu$ chez les Souris ayant leur thyroïde.

Si on examine les coupes à un fort grossissement, on constate que les tubes n'ont qu'une faible activité sécrétrice ; les cellules qui composent leurs parois sont cylindriques avec un noyau basal, mais le cytoplasme reste pâle, aréolaire, en général dépourvu de sécrétion ou ne contenant que de fines granulations faiblement colorées. Autour du noyau, on distingue des ribonucléines et dans quelques tubes, il persiste des stries éosinophiles à la base des cellules. La lumière du tube ne contient pas de sécrétion ou n'en contient que de faibles traces.

A quoi est due cette action incomplète de la thyroxine ? Des indications nous seront fournies par nos expériences sur les Souris surrénalectomisées où nous verrons que la thyroxine est incapable de stimuler la sous-maxillaire en l'absence des sécrétions surrénaliennes. On peut se demander si après thyroïdectomie, la fonction surrénalienne ne serait pas affaiblie ou temporairement inhibée.

c) *Effet d'injection d'hormones mâles sur la sous-maxillaire de Souris femelles radiothyroïdectomisées.* — 4 Souris femelles radiothyroïdectomisées ont reçu une dose totale de 6 milligrammes de dipropionate de testostérone en 4 injections, faites tous les 2 jours et ont été sacrifiées 2 jours après la dernière injection.

Chez toutes ces Souris, la sous-maxillaire a légèrement augmenté de poids. L'examen histologique, à un faible grossissement, montre tout de suite que le segment tubuleux est relativement développé mais moins que celui d'un mâle normal : les tubes sont nombreux et assez larges (leur diamètre atteint $49\ \mu$). Les cellules qui les tapissent sont cylindriques, mais ne présentent qu'un protoplasme apical clair, contenant de très fines granulations peu colorées par l'éosine. Il n'y a pas de sécrétion dans la lumière des tubes. Chez l'une d'elles, les noyaux des cellules tubuleuses sont arrondis et légèrement hypertrophiés et le protoplasme basal présente des ribonucléines (pl. XIV, fig. 5).

Le propionate de testostérone a donc pu, en l'absence de la thyroïde, provoquer un certain développement du segment tubuleux et la première phase de la sécrétion (apparition des ribonucléines dans les cellules) mais il n'a pu rétablir une sécrétion normale. Ceci est en accord avec les observations faites chez les mâles thyroïdectomisés, chez lesquels l'hormone testiculaire n'a pas été capable de provoquer la sécrétion complète du segment tubuleux.

d) *Effet d'injection simultanée de propionate de testostérone et de thyroxine sur les sous-maxillaires de Souris femelles thyroïdectomisées.* — Il était logique de penser que le développement incomplet du segment tubuleux, sous l'action de la testostérone chez les animaux privés de leur thyroïde, était dû à l'absence de sécrétion thyroïdienne.

Deux Souris femelles radiothyroïdectomisées ont reçu à la fois une

dose quotidienne de 10 grammes de thyroxine par jour pendant 10 jours et une dose totale de 6 milligrammes de testostérone pendant le même temps. L'effet a été spectaculaire. Le segment tubuleux est fortement hypertrophié, les tubes sont larges (ils mesurent 57 et 59 μ de diamètre) et présentent des cellules hautes et remplies de sécrétion. La lumière contient également une abondante sécrétion fortement éosinophile. L'ensemble de la glande est tout à fait comparable à celui d'un mâle normal (pl. XIV, fig. 6).

TABLEAU III

Effet d'injection de différentes hormones sur les sous-maxillaires de Souris femelles radiothyroïdectomisées.

Numéro de la souris	Hormones injectées	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.
1951	0	20	30	25,6	3,5
2152	0	22	29	24,4	4,0
2188	0	16	31	22,2	3,7
2156	Testostérone	21	40	49,0	3
2196	»	15	37	45,3	4
2200	»	14	32	42,5	4
2157	»	21	41	49,7	3,8
2198	Thyroxine	19	41	46,4	4,2
2199	»	18	43	43,8	5,5
2203	»	24	41	47,5	4,5
2204	Thyroxine et testostérone	27	67	59,2	4,0
2205	»	24	58	57,3	4,5

DISCUSSION

Les résultats expérimentaux obtenus montrent que :

1) chez les mâles, les sécrétions testiculaires continuent à agir sur la sous-maxillaire en l'absence de la thyroïde, mais ne peuvent assurer le fonctionnement complet des cellules des tubes sécréteurs ⁽¹⁾ ;

2) semblablement, l'injection de testostérone à des femelles thyroïdectomisées stimule le développement des tubes sécréteurs mais ne les amènent pas à un état sécrétoire complet ;

⁽¹⁾ Il ne semble pas qu'on puisse incriminer une diminution de la sécrétion testiculaire chez l'animal thyroïdectomisé, les testicules ont un poids normal, la glande interstitielle est bien développée, les vésicules séminales et les prostates n'ont pas subi d'atrophie et ont une activité sécrétrice normale.

3) l'association thyroxine-testostérone permet le rétablissement normal des processus de la sécrétion dans les cellules tubuleuses. Ce résultat est très démonstratif et établit que le fonctionnement du segment tubuleux nécessite l'association de deux facteurs stimulants : d'une part, l'hormone thyroïdienne et une hormone testiculaire chez les mâles, d'autre part, l'hormone thyroïdienne et une hormone cortico-surrénalienne (comme nous l'établirons plus tard) chez les femelles.

Il est intéressant à la lumière de nos résultats d'examiner certaines observations effectuées par différents auteurs :

1) A. LACASSAGNE et A. CHAMORRO (1940) ont constaté que l'hypophysectomie de la Souris mâle ou femelle entraîne une atrophie totale du segment tubuleux. Les tubes ne mesurent plus que $27\ \mu$ de diamètre et leurs cellules sont complètement dépourvues d'activité sécrétrice. Les injections de propionate de testostérone à 7 ♀ et ♂ hypophysectomisés ont rétabli le développement complet du segment tubuleux qui présente des tubes aussi larges et une sécrétion aussi abondante que ceux d'une glande de mâle normal. Pourtant la thyroïde de ces animaux offre tous les signes de non-activité. Le résultat paraît en contradiction avec les nôtres. Mais on doit remarquer que, bien que la thyroïde paraisse au repos, il y a néanmoins de la colloïde dans les acini et donc probablement de minimes quantités d'hormones thyroïdiennes dans l'organisme ; on sait de plus que l'activité thyroïdienne n'est pas totalement supprimée par l'hypophysectomie.

2) L. ARVY et M. GABE (1950) ont décrit une atrophie accentuée du segment tubuleux chez les Souris mâles après thyroïdectomie chirurgicale, et ont rétabli un développement normal de ce segment par des injections de thyroxine. Ces résultats concordent en partie avec les nôtres ; en partie seulement car nous n'avons pas obtenu une atrophie aussi marquée chez nos mâles thyroïdectomisés (le diamètre minimum des tubes mesure $43\ \mu$ alors que celui mentionné par ces auteurs est de $35\ \mu$). Mais ils concordent dans le fait que le rétablissement de l'activité fonctionnelle des tubes sécréteurs a pu être obtenu par l'administration de thyroxine seule chez les Souris mâles. Nous interprétons ce résultat en admettant que c'est la sécrétion endogène d'hormone testiculaire qui, associée à la thyroxine injectée, a permis ce résultat.

3) Enfin C. P. LEBLOND et B. GRAD (1948-1949) ont montré que chez le Rat hypophysectomisé ou thyroïdectomisé, il est nécessaire d'associer les hormones thyroïdiennes et androgènes pour obtenir le développement complet des tubes sécréteurs. Nos résultats, chez la Souris, concordent tout à fait avec ceux obtenus par ces auteurs, mais l'amplitude des réactions de la sous-maxillaire chez cet animal est beaucoup plus grande que chez le Rat.

RÉSUMÉ

1) La thyroïdectomie chirurgicale ou obtenue par injection d'iode radioactif entraîne une atrophie complète et rapide du segment tubuleux chez les femelles.

2) La thyroïdectomie, réalisée par l'un ou l'autre des procédés ci-dessus, n'entraîne qu'une légère régression de ces segments chez les Souris mâles, mais altère l'activité sécrétrice des cellules tubuleuses.

3) L'injection de thyroxine à des Souris femelles radiothyroïdectomisées rétablit un développement du segment tubuleux comparable à celui présenté par cette glande chez les femelles normales.

4) L'injection propionate de testostérone aux Souris femelles, privées de leur thyroïde, stimule le segment tubuleux mais ne rétablit pas une activité sécrétrice complète.

5) L'injection simultanée de propionate de testostérone et de thyroxine

détermine, chez la Souris femelle radiothyroïdectomisée, une hypertrophie du segment tubuleux aussi prononcée que celle de ce segment chez le mâle normal.

6) Ces résultats indiquent que chez le mâle la sous-maxillaire est sous la dépendance des hormones thyroïdiennes et testiculaires, alors que chez la femelle cette glande est normalement conditionnée par les hormones thyroïdiennes et surrénaliennes.

CHAPITRE XII

ACTION DE LA THYROXINE SUR LES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES DES SOURIS FEMELLES NORMALES ET CASTRÉES ET DES SOURIS MALES CASTRÉES

Les résultats que nous avons obtenus à la suite de la thyroïdectomie chez les Souris femelles ont montré que chez ces animaux, le segment tubuleux est sous la dépendance des hormones thyroïdiennes. D'autre part, l'étude de l'action des hormones surrénaliennes, sur la sous-maxillaire des Souris castrées, a révélé que ces hormones ne semblent pas jouer un rôle déterminant dans le maintien du segment tubuleux en l'absence des gonades. Dès lors, on pouvait penser que chez les Souris castrées, comme chez les Souris femelles, la glande sous-maxillaire était conditionnée par la thyroïde.

De plus l'hypertrophie des tubes sécréteurs qui se produit chez les femelles âgées ou chez les femelles castrées depuis un certain temps posait le problème d'un antagonisme possible entre les hormones thyroïdiennes et les hormones œstrogènes dans leur action sur la glande sous-maxillaire. Pour nous assurer du rôle de la thyroïde chez les Souris castrées, nous avons étudié :

- 1) l'effet d'injections de thyroxine sur les glandes sous-maxillaires de Souris femelles normales et de Souris castrées des deux sexes ;
- 2) l'effet de l'injection locale de thyroxine dans la sous-maxillaire.
- 3) l'effet de greffes thyroïdiennes dans cette glande ;
- 4) les effets d'injections simultanées d'hormones thyroïdiennes et œstrogènes sur le développement du segment tubuleux.

I. — Effets de la thyroxine sur les glandes sous-maxillaires des Souris femelles normales et castrées et des Souris mâles castrées.

Pour cette étude, 41 Souris femelles (18 normales et 23 castrées) et 14 Souris mâles castrées depuis un mois ont reçu de 1 à 40 μ g. de thyroxine par jour pendant une période allant de 8 à 15 jours. La thyroxine

utilisée est la DL thyroxine Roche diluée dans l'eau physiologique aux taux convenables. Les injections sont faites tous les 2 jours sous la peau et les animaux sont sacrifiés 2 jours après la dernière injection. Les sous-maxillaires sont pesées et fixées ainsi que les surrénales et les vésicules séminales.

Résultats obtenus.

1. — DONNÉES PONDÉRALES

Chez les animaux traités par une dose quotidienne de 1 à 20 μ g. de thyroxine, le poids des sous-maxillaires est légèrement augmenté. Alors que chez les femelles castrées et normales et chez les mâles castrés, ce poids est compris entre 36 et 40 milligrammes (et atteint rarement 42 milligrammes), chez les Souris traitées, il dépasse souvent 42 milligrammes et atteint 46 milligrammes (tableaux I, II, III). Chez les Souris qui ont reçu 40 μ g. de thyroxine, par jour, l'augmentation du poids des sous-maxillaires est encore plus marquée ; chez quelques-uns de ces animaux, la sous-maxillaire pèse 50 milligrammes.

2. — EXAMEN HISTOLOGIQUE

L'examen histologique de la sous-maxillaire révèle que la thyroxine exerce une action stimulante très importante sur le segment tubuleux. Nous étudierons cette stimulation sur les glandes des Souris femelles, puis sur celles des Souris mâles castrées.

a) *Étude histologique de la sous-maxillaire de Souris femelles normales et castrées traitées par la thyroxine.* — Aucune différence n'a été décelée dans l'action de la thyroxine sur les glandes sous-maxillaires de Souris femelles normales ou de Souris femelles castrées. La stimulation exercée par cette hormone est tout à fait comparable dans les deux catégories d'animaux, même chez celles qui ont reçu des doses très faibles (1 ou 2 μ g. par jour).

Les Souris traitées peuvent être divisées en 3 groupes :

— 1^{er} groupe : Souris ayant reçu une dose quotidienne de 1 ou 2 μ g. de thyroxine.

Chez ces Souris, sacrifiées après 7 jours de traitement, la stimulation exercée par la thyroxine sur la sous-maxillaire est très faible. Elle se traduit par un léger élargissement des tubes, par la disparition des stries éosinophiles à la base d'un grand nombre de cellules et par l'apparition de très fines granulations dans ces mêmes cellules ; enfin par des proliférations cellulaires des parois des tubes qui donnent des ramifications.

Dans l'ensemble, la stimulation exercée par ces faibles doses reste légère.

— 2^e groupe : Souris ayant reçu une dose quotidienne de 5 μ g. de thyroxine.

La stimulation exercée par la thyroxine à cette dose est nettement plus accentuée. Après 7 jours de traitement, les tubes atteignent 47 à 49 μ de diamètre ; et toutes les cellules de leurs parois présentent des granulations. Chez les Souris traitées pendant 15 jours, la largeur des tubes n'est pas augmentée (elle n'atteint pas 50 μ) mais les granulations sont très abondantes dans les cellules et les tubes sécréteurs se sont multipliés (pl. XV, fig. 1).

— 3^e groupe : Souris ayant reçu de 10 à 40 μ g. de thyroxine par jour.

La réaction est de même ordre de grandeur que les Souris aient reçu 10, 20 ou 40 μ g. de thyroxine ; il y a cependant des différences individuelles, certaines Souris réagissent plus fortement que d'autres.

Chez les Souris sacrifiées après 10 ou 15 jours de traitement, les tubes sont larges (leur diamètre atteint ou dépasse 50 μ) les cellules qui les tapissent sont toutes avec un noyau en position basale et un protoplasme apical très riche en granulations. Une sécrétion abondante existe dans la lumière des tubes sécréteurs et remplit également les tubes excréteurs. Chez quelques-unes de ces Souris la sous-maxillaire présente alors une morphologie comparable à celle de la glande de Souris mâles normales (pl. XV, fig. 2).

TABLEAU I

*Action de la thyroxine sur les glandes sous-maxillaires
de Souris femelles normales.*

Dose quotidienne d'hormone injectée μ g.	Durée du traitement jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.
1	7	18	40	40,2	5
1	15	19	51	42,4	5
2	7	18	43	43,1	5
2	15	20	42	46,3	6
5	7	20	42	49,0	5
5	7	21	42	47,5	5,5
5	10	20	42	48,2	5
5	10	19	44	49,7	7,2
5	15	22	42	49,0	4,8
10	10	20	47	51,2	5
10	10	21	45	50,1	5
20	10	22	41	54,9	6
20	10	24	44	50	5
40	8	20	53	54,9	6,5
40	8	20	44	49	8
40	15	20	51	54,9	7,6
40	15	21	47	58,1	7,7
Témoins		20	40	38,7	5
		20	41	38,0	4,5
		22	39	38,7	4
		25	38	39	3,5

TABLEAU II

*Action de la thyroxine sur les glandes sous-maxillaires
de Souris femelles castrées.*

Dose quotidienne d'hormone injectée $\mu\text{g.}$	Durée du traitement jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.
1	7	18	35	41,3	4,8
1	15	20	40	40,9	5
2	7	19	44	46,4	5
2	15	21	40	44,2	
5	15	22	40	47,5	5,4
5	15	23	43	47,9	5,6
5	15	22	40	46,8	4,5
10	15	20	42	51,6	5,2
10	15	17	37	47,5	5,8
10	15	24	42	52,3	4
10	15	25	40	52,3	5,6
10	15	36	39	50,8	5,4
20	15	24	48	54,9	4,6
20	15	21	40	53,8	5,2
20	30	27	37	54,1	5,9
20	30	21	42	52,3	7
20	45	24	43	57,0	7
20	45	24	42	50,8	7
40	8	20	47	49,4	5,6
40	10	22	41	51,6	5,4
40	10	20	42	53	5,2
40	15	21	40	50	4,7
40	15	22	41	49,7	4,5
40	15	20	41	50,5	8
40	15	21	40	55,9	7,1
40	21	23	39	54,1	6
40	26	19	41	52,3	7,3
Témoins		19	37	36,6	4,2
		23	48	37,3	4,8
		20	34	35,8	5,7
		21	36	40,2	4,1

Chez les Souris sacrifiées après 21 et 26 jours de traitement, la stimulation n'est pas plus accentuée que chez celles qui ont été traitées pendant 15 jours.

b) *Étude histologique des sous-maxillaires de Souris mâles traitées par la thyroxine.* — Chez les mâles castrés, le processus de la réaction du segment tubuleux à la thyroxine est à peu près de même que chez les femelles. Chez ceux qui ont reçu une dose quotidienne de 5 $\mu\text{g.}$ de thyroxine et qui ont été sacrifiés après 8 jours de traitement, on observe une multiplication de tubes avec une assez grande activité sécrétrice n'est que peu augmentée. Avec les mêmes doses, chez les mâles sacrifiés au bout de 15 jours de traitement, les tubes sont à la fois nombreux, larges et très actifs.

Avec des doses de 10 et 20 $\mu\text{g.}$ et un traitement de 15 jours, la stimulation est un peu plus forte qu'avec la dose de 5 $\mu\text{g.}$ Enfin chez les Souris traitées

par une dose quotidienne de 40 μ g. et pendant le même temps, la sécrétion est encore plus importante et l'image histologique de la sous-maxillaire se rapproche beaucoup de celle de cette glande chez le mâle normal.

TABLEAU III
*Action de la thyroxine sur les glandes sous-maxillaires
de Souris mâles castrées.*

Dose quotidienne d'hormone injectée μ g.	Durée du traitement jours	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.
5	8	19	32	40,6	5,7
5	15	24	46	53,4	3,7
5	15	24	45	53,8	3,7
5	15	22	43	54,9	4
10	15	17	44	52,3	4,1
10	15	18	50	53,8	3,8
10	15	16	40	51,6	5
20	8	22	32	44,5	4,2
20	15	21	38	56,7	3,8
20	15	24	34	53,8	3,7
40	15	21	40	55,9	3,8
40	15	23	49	56,3	8,2
40	15	25	51	54,6	7,2
40	15	22	50	60,3	6
Témoins		25	36	36,6	3,2
		21	33	40,8	2,8
		26	38	37,3	3
		25	37	37,5	2,8
		22	41	41,1	2,4

II. — Effets d'injections locales de thyroxine dans la sous-maxillaire.

Pour rechercher si l'action de la thyroxine s'exerçait directement sur la cellule tubuleuse, comme celle du propionate de testostérone, nous avons étudié l'effet de la thyroxine en injection locale dans une sous-maxillaire. Nous avons employé de la thyroxine injectable diluée dans l'eau physiologique comme celle que nous avons employée pour les injections sous-cutanées. Nous injectons de 100 à 200 μ g. de thyroxine dans la sous-maxillaire droite et les animaux étaient sacrifiés 5 jours après l'injection. Dans 2 cas sur 8, nous avons trouvé une très légère stimulation de la glande injectée par rapport à la sous-maxillaire gauche témoin. Cette stimulation ne se fait pas autour du point d'injection comme avec la testostérone, mais dans la sous-maxillaire toute entière. Le diamètre des tubes est de 42,8 μ dans les glandes injectées alors qu'il est de 38 à 39,8 μ chez les glandes témoins.

III. — Étude des greffes de thyroïde dans la sous-maxillaire.

1. — TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Chez 9 Souris femelles adultes, une thyroïdectomie sub-totale est réalisée. Un fragment de la thyroïde prélevée est aussitôt placé dans de l'eau physiologique. Puis au moyen d'un fin scalpel, une étroite et assez profonde incision est faite dans le pôle inférieur de la glande sous-maxillaire droite mise à découvert. Dans cette incision, on place le greffon qui est maintenu en place par le resserrement des tissus. Les 9 Souris ont été divisées en 2 lots : dans le premier lot, les Souris après thyroïdectomie et autogreffe n'ont subi aucun traitement. Dans le 2^e lot, comprenant 5 Souris, les animaux après l'opération ont reçu des injections d'hormones thyroïdienne (Byla) pour stimuler le greffon thyroïdien.

2. — RÉSULTATS OBTENUS

Les Souris sont sacrifiées 10 à 20 jours après l'opération. Les sous-maxillaires sont fixées séparément puis, après inclusion, la glande sous-maxillaire droite contenant le greffon est débitée en coupes sériées ; quelques coupes histologiques sont faites dans la glande témoin.

Chez toutes les Souris opérées et greffées, l'examen microscopique montre la présence dans la sous-maxillaire droite d'un greffon thyroïdien assez large (360 μ) et très vascularisé. Les greffons thyroïdiens des Souris n'ayant pas reçu d'hormone thyroïdienne sont formés par des vésicules de taille moyenne, bordées par un épithélium souvent plissé, constitué par des cellules hautes, à noyaux clairs, ovoïdes, volumineux et anormaux. Les vésicules contiennent une colloïde éosinophile mais assez faiblement colorée ; les vacuoles de résorption sont absentes ou rares ; il est possible que certaines de ces images traduisent un déficit de stimulation hormonale ou nutritif du greffon. Dans le groupe des Souris ayant reçu des injections d'hormone thyroïdienne, l'aspect du greffon thyroïdien est différent : les vésicules sont de moyenne et de petite taille ; elles sont bordées par un épithélium en général plus élevé que dans le cas précédent, mais de contour régulier, dont les noyaux sont petits, sphériques, assez fortement teintés par l'hémalum ; la plupart des vésicules contiennent de la colloïde assez fortement colorée par l'éosine et des vacuoles de résorption sont présentes, parfois très nombreuses dans ces vésicules ; l'image histologique est celle d'une glande thyroïde active.

3. — EXAMEN HISTOLOGIQUE

Les glandes sous-maxillaires témoins, sans greffon thyroïdien, des 9 Souris étudiées ont un segment tubuleux peu développé. Les tubules, largement dispersés dans la glande acineuse, sont étroits ; leur diamètre

moyen est compris entre 32 et 40 μ , leurs cellules sont basses avec un cytoplasme clair, aréolaire, contenant peu de grains de sécrétion.

L'image histologique des glandes sous-maxillaires contenant le greffon thyroïdien est dans l'ensemble, semblable, à celle des glandes témoins sauf à la périphérie du greffon. Là le segment tubuleux a subi une très légère stimulation, le diamètre des tubes est un peu plus grand, l'augmentation n'est que de 2 à 8 μ mais elle est bien discernable. Les cellules sécrétrices sont un peu volumineuses et contiennent davantage de grains de sécrétion. De plus chez 2 animaux, des tubules de la sous-maxillaire sont hypertrophiés au voisinage des vaisseaux sanguins qui sont en relation avec le greffon thyroïdien.

En fait, l'hypertrophie du segment tubuleux autour du greffon thyroïdien est à peine perceptible. Elle n'est pas comparable à celle provoquée par une injection locale de testostérone. Il est possible que cette faible stimulation soit due au fait que le greffon thyroïdien n'ait qu'une très faible activité sécrétrice et que la quantité d'hormone sécrétée ne soit pas assez importante pour agir avec efficacité sur les cellules tubuleuses.

IV. — Effets d'injections simultanées d'hormone thyroïdienne et d'hormone œstrogène sur la sous-maxillaire.

Nous avons réalisé deux séries d'expériences :

1. — DONNÉES EXPÉRIMENTALES

Quinze Souris femelles ont été utilisées ; 10 ont reçu à la fois de la thyroxine et des hormones œstrogènes : soit du dipropionate d'œstradiol (pouvoir rotatoire $(\alpha)_D = 215^\circ \pm 1$ (dioxane), point de fusion $F = 240^\circ \pm 1$ (bloc)), mis en solution dans l'huile d'olive pure neutralisée, soit du benzoate d'œstradiol (Benzogynœstil Roussel). Les injections ont été faites aux doses indiquées dans le tableau IV : ces doses varient de 10 à 250 $\mu\text{g.}$ de thyroxine, et de 50 à 100 $\mu\text{g.}$ d'œstradiol par jour. Les Souris ont été traitées pendant 10 jours et sacrifiées le 12^e jour. Cinq Souris femelles de même âge et appartenant aux mêmes portées n'ont reçu que de la thyroxine et ont servi de témoins.

2. — RÉSULTATS OBTENUS

Chez toutes les femelles témoins traitées par la thyroxine seule, la sous-maxillaire a augmenté de taille et le segment tubuleux est hypertrophié : les tubes mesurent de 41 à 57 μ de diamètre et leur sécrétion est très abondante. Chez toutes les Souris traitées à la fois par les hormones thyroïdienne et œstrogène, le poids de la sous-maxillaire est également augmenté et le segment tubuleux est aussi développé que chez les Souris traitées par la thyroxine seule (pl. XV, fig. 3). Les tubes mesurent de 43 à 54 μ de diamètre et sécrètent abondamment. La stimulation est même plus accentuée chez ces Souris que chez les premières (1).

Les hormones œstrogènes ne s'opposent donc pas à l'action stimulante

de la thyroxine vis-à-vis de la sous-maxillaire. Mais on pouvait supposer que dans certains cas, chez les femelles normales en particulier, elles freinent la sécrétion thyroïdienne.

Pour essayer de mettre en évidence ce mécanisme d'équilibre entre les deux hormones, nous avons réalisé l'expérience suivante :

a) à 6 jeunes Souris femelles pesant 8 grammes, nous avons injecté une dose massive de 500 μ g. de stilbœstrol et nous les avons sacrifiées 48 heures après l'injection. Chez toutes ces Souris la sous-maxillaire présente un aspect histologique très particulier : la glande acineuse est hypertrophiée, les acini sont remplis d'une substance homogène basophile, par contre la glande tubuleuse est atrophiée et présente des tubes sécréteurs étroits et peu nombreux. L'image de cette glande (pl. XVI, fig. 2) est tout à fait comparable à celle que nous avons décrite chez les animaux sacrifiés peu de jours après la thyroïdectomie. Il semble que la dose massive de stilbœstrol ait bloqué brutalement la sécrétion thyroïdienne ;

b) à 5 jeunes Souris femelles du même poids, nous avons injecté à la fois du stilbœstrol (500 μ g.) et de la thyroxine (200 μ g.). Elles furent sacrifiées 48 heures après les injections. La glande sous-maxillaire ne présentait pas d'hypertrophie de la glande acineuse et le segment tubuleux était normalement développé (pl. XVI, fig. 3).

TABLEAU IV

Action d'injections simultanées de thyroxine et d'hormones œstrogènes sur les glandes sous-maxillaires de Souris femelles normales.

Hormones injectées dose quotidienne μ g.		Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Poids de la surrénale pour 20 g. c. mg.
Thyroxine	Dipropionate d'œstradiol				
2	50	22	44	43,8	6,5
5	50	25	43	49,0	8
5	50	25	50	49,0	8
10	100	21	47	48,3	6,5
10	100	22	50	54,5	7
10	100	22	41	54,8	7
	Benzoate d'œstradiol				
40	100	26	44	54,9	
40	100	25	36	50,1	
40	100	27	35	53,4	
200	100	25	42	51,6	7,5
2	0	19	44	41,3	4,5
5	0	20	42	48,3	5
5	0	19	44	49,7	6,5
10	0	20	47	51,2	5
10	0	21	46	50,8	5

DISCUSSION

La thyroxine est capable de déterminer un développement complet du segment tubuleux, elle provoque à la fois la multiplication des tubes et la stimulation de leur activité sécrétrice. Son action est donc très comparable à celle du propionate de testostérone, cependant elle en diffère par plusieurs points :

1) L'augmentation du poids de la sous-maxillaire, sous l'action de la thyroxine, reste faible, alors qu'elle est beaucoup plus importante chez les Souris traitées par la testostérone.

2) La testostérone, à certaines doses peut produire un hyperdéveloppement du segment tubuleux avec des tubes plus nombreux, plus larges et une sécrétion plus abondante que ceux du segment tubuleux d'un mâle normal. La thyroxine ne peut produire qu'un développement limité du segment tubuleux (proche de celui d'un mâle normal) mais qui n'est pas augmenté quelle que soit la dose d'hormone injectée et la durée du traitement (une dose quotidienne de 40 μ g. de thyroxine ne provoque pas un développement plus grand que 10 μ g. et un traitement de 21 jours n'a pas plus d'effet qu'un traitement de 15 jours).

3) La thyroxine injectée localement dans la sous-maxillaire où les greffons thyroïdiens ne produit qu'une hypertrophie très légère des cellules tubuleuses, hypertrophie qui est minime quand on la compare à celle provoquée par l'injection locale ou générale de propionate de testostérone.

4) L'action de la thyroxine sur la sous-maxillaire ne s'exerce pas par une fonction androgène (directe ou indirecte, par exemple, par l'intermédiaire des surrénales) : chez les Souris traitées par la thyroxine, les caractères sexuels ne sont pas stimulés. Les vésicules séminales sont aussi atrophiées chez les Souris traitées que chez les Souris témoins et le clitoris, si sensible aux influences masculinisantes, ne présente aucun signe de stimulation.

Donc la thyroxine exerce bien une action propre sur la sous-maxillaire. Il est possible qu'au cours du développement normal de cette glande, ce soit la thyroxine qui conditionne la première croissance de la glande (jusqu'au 20^e jour). A partir de ce moment, où s'établit d'ailleurs le dimorphisme sexuel, les effets de la sécrétion androgène commencent à se manifester chez les mâles ; l'action des hormones testiculaires vient s'ajouter à celle des hormones thyroïdiennes et provoque l'hyperdéveloppement du segment tubuleux dans ce sexe. Alors que chez les femelles, chez lesquelles il n'y a pas de sécrétion androgène, la glande sous-maxillaire reste conditionnée par la thyroïde seule. L'hypertrophie du segment tubuleux qui se traduit chez les femelles âgées ou castrées a été diversement expliquée : nous avons suggéré une action masculinisante des surrénales. Cette hypothèse n'a pas été confirmée par notre étude sur les hormones surrénaliennes. M. GABE et L. ARVY (1950) ont pensé que les hormones oestrogènes s'opposent à l'action de la thyroxine au niveau des sous-

maxillaires. Chez les Souris privées de leur sécrétion ovarienne, l'action de la thyroxine s'exercerait plus fortement que la glande. Ils ont injecté à la fois de la thyroxine (250 μ g. par jour) et du benzogynœstril Roussel (100 μ g. par jour) à des Souris femelles pendant 5 jours et ont sacrifié les Souris le 7^e jour. Ils n'ont pas observé de développement du segment tubuleux, alors que le développement était très accentué chez les Souris témoins traitées par la thyroxine seule, pendant le même temps. Nous avons refait des expériences et nous n'avons pas obtenu les mêmes résultats. De plus l'action du stilbœstrol seul, et du stilbœstrol injecté en même temps que la thyroxine à de très jeunes femelles, confirme nos premières données. Ils nous permettent de conclure que les œstrogènes ne s'opposent pas à l'action stimulante de la thyroxine vis-à-vis de la sous-maxillaire, mais freinent simplement la sécrétion thyroïdienne. Cette sécrétion serait donc plus active chez les femelles âgées et castrées.

CONCLUSION

1) La thyroxine provoque le développement du segment tubuleux chez les femelles normales et castrées et chez les Souris mâles castrées.

2) Elle stimule à la fois la multiplication et l'élargissement des tubes et l'activité sécrétrice.

3) La thyroxine injectée localement et les greffes thyroïdiennes dans la sous-maxillaire ne provoquent pas de réaction appréciable dans les cellules tubuleuses en contact soit avec la substance injectée, soit avec la greffe.

4) Les hormones œstrogènes n'empêchent pas la thyroxine d'exercer son action stimulante sur la sous-maxillaire, mais freinent la sécrétion thyroïdienne.

5) Le segment tubuleux est donc conditionné par la thyroïde chez les Souris castrées des deux sexes et chez les Souris femelles normales.

CHAPITRE XIII

ACTION DE LA THYROXINE SUR LES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES DES SOURIS CASTRÉES SURRÉNALECTOMISÉES

Nous avons vu au chapitre précédent, que la thyroxine exerce une action stimulante vis-à-vis du segment tubuleux des sous-maxillaires des Souris castrées des deux sexes et des Souris femelles normales et que cette hormone paraît responsable du maintien d'un certain développement du segment tubuleux en l'absence des gonades. Mais nous avons vu également que la surrénalectomie entraîne une atrophie complète du segment tubuleux chez les animaux castrés. Ces deux ordres de fait nous

ont incité à rechercher si en l'absence des surrénales la thyroxine ne serait plus capable d'exercer son action stimulante sur la sous-maxillaire. Nous ne pouvions pas, en effet, incriminer une mise au repos de la thyroïde chez les animaux surrénalectomisés, car l'examen histologique de cette glande montrait, dans la plupart des cas, des signes d'activité. Nous avons donc étudié l'action de la thyroxine sur la sous-maxillaire des Souris castrées surrénalectomisées (J. RAYNAUD, 1955).

Ces résultats sont un peu différents chez les femelles et chez les mâles. Nous les rapportons séparément.

I. — Protocole expérimental.

19 Souris (9 ♀ et 10 ♂) ont été castrées et surrénalectomisées bilatéralement, par la méthode déjà décrite, et ont reçu sous la peau de 10 à 12 milligrammes de DOCA. Seize Souris (8 ♀ et 8 ♂) appartenant aux mêmes portées que les animaux surrénalectomisés ont été castrées bilatéralement. Toutes ces Souris ont reçu pendant 15 jours une dose quotidienne de thyroxine comprise entre 5 et 20 $\mu\text{g.}$ et ont été sacrifiées 2 jours après la dernière injection. A l'autopsie les sous-maxillaires ont été pesées et fixées, et les pôles supérieurs des reins, chez les animaux surrénalectomisés, ont été débités en coupes sériées, pour rechercher des restes éventuels de tissu surrénalien ou l'existence de surrénales accessoires. Cette recherche est importante car la thyroxine exerce un fort pouvoir de stimulation vis-à-vis des surrénales (J. RAYNAUD, 1954). Sous son action, tout reste de surrénale se développe, et les nodules embryonnaires qui existent fréquemment entre la paroi abdominale et le pôle supérieur du rein, se différencient en surrénales accessoires constituées uniquement de tissu cortical.

II. — Résultats obtenus.

1. — CHEZ LES FEMELLES

Chez toutes les femelles castrées, traitées par la thyroxine, à l'exception de celles qui n'ont reçu qu'une dose quotidienne de 5 $\mu\text{g.}$, le poids des sous-maxillaires est augmenté (voir tableau). Chez toutes, le segment tubuleux est hypertrophié. Son image histologique témoigne d'une activité fonctionnelle intense : les tubes sont larges (45 à 55 μ), nombreux et leur sécrétion est abondante (pl. XVII, fig. 1).

Chez toutes les femelles castrées surrénalectomisées traitées par la thyroxine, la sous-maxillaire n'a pas augmenté de poids, et le segment tubuleux est beaucoup moins développé que chez les femelles castrées traitées par les mêmes doses de cette hormone. Cependant il faut distinguer 3 catégories parmi ces Souris :

a) les Souris qui ont reçu 20 $\mu\text{g.}$ de thyroxine par jour. Bien que le segment tubuleux de ces femelles soit nettement régressé par rapport à celui des femelles témoins, il présente néanmoins des tubes plus nombreux et plus larges que chez une femelle surrénalectomisée n'ayant pas reçu de thyroxine. Cependant leurs cellules sont dépourvues de sécrétion, elles sont petites, ont un cytoplasme clair et aréolaire. Leur activité sécrétrice n'a donc pas été stimulée ;

b) les Souris qui ont reçu de 5 à 10 μ g. de thyroxine par jour. Chez celles-ci le segment tubuleux est resté presque totalement atrophie (pl. XVII, fig. 2). Les tubes sont peu nombreux, très étroits (34 à 36 μ) et ne contiennent aucune sécrétion. L'image histologique de la sous-maxillaire est alors tout à fait comparable à celle d'une Souris castrée surrénalectomisée non traitée.

Enfin, la 3^e catégorie comprend les Souris chez lesquelles nous avons trouvé des restes surrénaux : chez celles-ci la sous-maxillaire a augmenté de poids et le développement du segment tubuleux, bien que moins important que celui des témoins, présente une certaine stimulation. Cette stimulation est d'ailleurs proportionnelle à l'importance du reste de tissu cortical.

TABLEAU I

*Action de la thyroxine sur les sous-maxillaires
de Souris femelles castrées et castrées surrénalectomisées.*

Etat des souris	Dose quotidienne de thyroxine μ g.	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Restes surrénaux
Castrées . . .	20	24	47	54,9	
	20	21,5	40	53,8	
Castrées surréna- lectomisées . .	20	23	30	40,2	0
	20	20	31	39,8	
Castrées . . .	10	24	42	52,3	
	10	25	40	52,3	
	10	26	40	50,8	
Castrées surréna- lectomisées . .	10	23	36	48,3	+
	10	22	21	34,7	
	10	25	24	31,1	
	10	23	26	35,8	
Castrées . . .	5	19	32	55,5	
	5	23	29	50,8	
	5	20	34	49,3	
Castrées surréna- lectomisées . .	5	23	21	34,0	0
	5	20	36	47,9	
	5	21	33	35,8	

2. — CHEZ LES MALES

Chez toutes les Souris mâles castrées, traitées par la thyroxine, la sous-maxillaire a augmenté de poids (tableau II) et le segment tubuleux est très développé : tubes nombreux, larges et remplis de sécrétion.

Chez les Souris mâles castrées surrénalectomisées, chez lesquelles nous n'avons pas trouvé de restes surrénaux, l'augmentation de poids des sous-maxillaires ne se produit pas et le segment tubuleux est beaucoup moins développé que chez les mâles témoins, mais il a néanmoins subi une certaine stimulation, même chez les animaux qui n'ont reçu que 5 à 10 μ g. de thyroxine par jour (à l'encontre de ce qui se produit chez les femelles). Les tubes sont plus nombreux et plus larges (ils atteignent 49 μ) que chez les Souris castrées surrénalectomisées non traitées, mais leur activité sécrétrice reste faible. On ne trouve que de fines granulations dans le protoplasme apical des cellules des parois. Il n'y a pas de sécrétion dans la lumière des tubes. Le développement du segment tubuleux est un peu plus accentué chez celles qui ont reçu 20 μ g. de thyroxine par jour.

Comme chez les femelles, les Souris mâles qui présentent des restes surrénaux ont un segment tubuleux développé et fonctionnel.

TABLEAU II

*Action de la thyroxine sur les sous-maxillaires
de Souris mâles castrés et castrés surrénalectomisés.*

Etat des souris	Dose quotidienne de thyroxine μ g.	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ	Restes surrénaux
Castrés . . .	20	21		56,7	
	20	24		53,8	
Castrés surréna- lectomisés . .	20	25		45,9	0
	20	27,5		48,4	
Castrés . . .	10	17	43	52,3	
	10	18	50	53,8	
	10	16	40	51,3	
Castrés surréna- lectomisés . .	10	25	31	40,9	
	10	24	31	42,0	0
	10	25	42	51,2	+
Castrés . . .	5	24	46	53,4	
	5	24	44	53,8	
	5	22	43	54,9	
Castrés surréna- lectomisés . .	5	22	34	39,1	
	5	23	27	40,2	
	5	25	30	42,4	
	5	24	35	42,8	0
	5	20	43	51,6	+

DISCUSSION

Ces expériences montrent donc qu'en l'absence des surrénales la thyroxine n'exerce plus d'action stimulante vis-à-vis du segment tubuleux de la sous-maxillaire, ou n'exerce qu'une très faible action. Dans ce dernier cas, elle provoque une multiplication des tubes et leur élargissement mais ne rétablit pas leur activité sécrétrice. Ce résultat est susceptible de deux interprétations :

1) l'action stimulante de la thyroxine s'exercerait par l'intermédiaire de la surrénale, c'est-à-dire qu'elle provoquerait la libération d'une hormone surrénalienne qui à son tour agirait sur la sous-maxillaire. Mais nous avons vu que les hormones surrénaliennes de type cortisone n'ont qu'une très faible action sur la sous-maxillaire, et que les hormones surrénaliennes à activité androgène, n'agissent sur le segment tubuleux qu'à de fortes doses et qu'à ces doses les caractères sexuels secondaires sont très stimulés, alors qu'ils restent atrophiques chez les animaux traités par la thyroxine ;

2) la thyroxine n'exercerait son action qu'en coopération avec une hormone surrénalienne. Cette hypothèse nous conduira à rechercher quelle est cette hormone surrénalienne dont l'association est nécessaire pour que la thyroxine exerce son action stimulante.

Enfin il est possible que cette suppression de l'activité de la thyroxine par la surrénalectomie ne s'exerce pas uniquement vis-à-vis des glandes salivaires, mais s'exerce également sur d'autres récepteurs de la thyroxine et probablement chez d'autres espèces.

RÉSUMÉ

La thyroxine n'exerce plus de stimulation sur le segment tubuleux de la sous-maxillaire chez les animaux privés de leurs surrénales.

CHAPITRE XIV

**DÉVELOPPEMENT DU SEGMENT TUBULEUX
DE LA SOUS-MAXILLAIRE
DE LA SOURIS CASTRÉE SURRÉNALECTOMISÉE
SOUS L'EFFET DE LA CORTISONE
OU DE LA CORTICOSTÉRONE ASSOCIÉE A LA THYROXINE**

La suppression par la surrénalectomie, de l'action stimulante qu'exerce normalement la thyroxine sur la sous-maxillaire, indiquait que l'association d'une hormone surrénalienne était nécessaire pour que cette stimulation se produise.

Deux types d'hormones surrénaliennes pouvaient être envisagés : une

hormone surrénalienne à activité androgène, ou une hormone surrénalienne sans activité androgène.

Nous avons vu qu'une hormone surrénalienne à activité androgène, comme l'androstène-dione, provoque une hypertrophie des caractères sexuels secondaires, hypertrophie qui ne se produit pas chez les animaux castrés traités par la thyroxine.

Il fallait donc étudier une hormone surrénalienne sans activité androgène ou à très faible activité, telle que la cortisone. C'est cette hormone que nous avons étudiée d'abord, mais comme elle est sécrétée normalement en quantité très faible chez la Souris, nous avons également étudié l'effet de la corticostérone.

I. — Effet de la cortisone.

Nous avons vu que cette hormone employée seule n'a pas d'action sur le segment tubuleux des sous-maxillaires de Souris femelles et une faible action sur celui des Souris mâles.

1. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

26 Souris femelles et 10 Souris mâles sont castrées et surrénalectomisées et reçoivent sous la peau de 10 à 12 milligrammes de DOCA. Un mois après l'opération, ces animaux sont mis en expérience. Ils reçoivent pendant 15 jours, une dose quotidienne de 5 ou 10 μ g. de thyroxine et une dose totale de cortisone allant de 6,5 à 30 milligrammes. Nous avons employé soit l'acétate de cortisone, déjà utilisé dans nos autres expériences, soit de l'acétate de cortisone purissime, préparé spécialement par ROUSSEL (point de fusion = $244^{\circ} \pm 1$ (bloc), pouvoir rotatoire $[\alpha]_D = 215^{\circ} \pm 1$ (dioxane)). Ces deux cortisones nous ont donné les mêmes résultats.

2. — RÉSULTATS OBTENUS

Chez tous les animaux castrés surrénalectomisés, la cortisone associée à la thyroxine provoque une augmentation du poids des sous-maxillaires, et rétablit le développement du segment tubuleux. Le poids et ce développement sont absolument comparables à ceux obtenus avec la thyroxine seule chez les animaux simplement castrés (tableaux I et II) (pl. XVII, fig. 3).

Les différentes doses de cortisone employée ont toutes donné les mêmes résultats et le développement du segment tubuleux n'est pas plus grand chez les Souris traitées par 30 milligrammes de cortisone que chez celles traitées par 6,5 mg. Mais on observe des différences de réactions individuelles. La cortisone provoque en effet une hypertrophie de la glande acineuse déjà décrite. Cette hypertrophie est plus ou moins accentuée suivant les Souris. Chez celles chez lesquelles elle est la plus marquée, le développement du segment tubuleux est plus faible, les tubes sont un peu moins nombreux et un peu moins larges, cependant leur activité sécrétrice est stimulée. Chez d'autres, au contraire, la glande acineuse est peu hypertrophiée, et le segment tubuleux est alors plus développé avec des tubes plus nombreux et plus larges. Il semble que l'hypertrophie de la glande acineuse gêne ou freine le développement du segment tubuleux.

Si on n'observe pas de différence de développement du segment tubuleux suivant la dose de cortisone injectée, il n'en est pas de même en ce qui concerne la thyroxine.

Chez les Souris qui ont reçu 10 μ g. de cette hormone par jour, le segment tubuleux est plus développé (le diamètre des tubes est toujours supérieur à 50 μ) que chez celles qui n'ont reçu que 5 μ g. (le diamètre des tubes reste inférieur à 50) sauf dans un cas. Ce sont exactement les mêmes différences de réactions que celles observées chez les Souris castrées traitées par la thyroxine seule.

TABLEAU I

*Effet de la cortisone, associée à la thyroxine,
sur la sous-maxillaire des Souris femelles castrées surrénalectomisées
et effet de la thyroxine seule sur la sous-maxillaire
des Souris femelles castrées témoins.*

Etat de la souris	Dose quotidienne de thyroxine g.	Dose totale de cortisone mg.	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ
Castrée surréna- lectomisée . .	5	6,5	22	47	43,9
	5	6,5	20	46	45,3
	5	6,5	19	40	45,7
	5	6,5	20	41	43,9
	5	7,5	24	45	47,9
	5	7,5	24	38	49,4
	5	7,5	21	36	45,0
	5	7,5	20	36	42,8
	5	7,5	21	34	44,6
	5	7,5	20	36	44,2
	5	7,5	20	37	42,8
	5	7,5	20	34	44,6
	5	20	20	45	47,9
	5	20	20	35	49,7
	5	20	22	43	51,9
	5	20	22	38	47,2
	5	30	22	44	46,8
	5	30	22	47	45,8
	5	30	20	49	48,6
Castrée . . .	5	0	22	40	47,5
	5	0	23	34	47,9
	5	0	22	35	46,8
Castrée surréna- lectomisée . .	10	15	20	44	51,2
	10	15	19	43	52,7
	10	15	16	48	50,8
	10	15	17	48	53,8
	10	20	20	57	52,3
	10	20	19	43	51,0
	10	20	18	43	50,5
Castrée. . . .	10	0	20	42	51,6
	10	0	25	40	52,3
	10	0	21	37	51,2

TABLEAU II

*Effet de la cortisone, associée à la thyroxine,
sur la sous-maxillaire de Souris mâles castrés surrénalectomisés
et effet de la thyroxine seule sur la sous-maxillaire
de Souris mâles castrés témoins.*

Etat de la souris	Dose quotidienne de thyroxine mg.	Dose totale de cortisone mg.	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg.	Diamètre des tubes μ
Castrée surrénalectomisée . .	5	7,5	22	42	51,2
	5	7,5	22	52	51,9
	5	8	19	55	51,6
	5	8	19	42	51,6
	5	8	21	47	52,5
	5	8	25	44	49,4
	5	8	21	41	46,6
	5	15	18	49	46,1
	5	15	19	40	41,3
	5	15	19	48	47,9
Castrée. . . .	5	0	24	46	51,2
Témoin	5	0	24	44	50,8
	5	0	22	43	52,9

II. — Effet de la corticostérone.

Cette hormone seule n'a pas d'action sur la sous-maxillaire des Souris castrées surrénalectomisées ou castrées à des doses de 5 ou 10 milligrammes et a une faible action à la dose de 15 milligrammes (tableau III).

Cinq Souris femelles ont été castrées et surrénalectomisées et ont reçu pendant 15 jours une dose quotidienne de 10 μ g. de thyroxine et une dose totale de 10 ou 15 milligrammes de corticostérone.

TABLEAU III

*Effet de la corticostérone, associée à la thyroxine,
sur la sous-maxillaire de Souris femelles castrées surrénalectomisées.*

Dose quotidienne de thyroxine μ g.	Dose totale de corticostérone mg.	Poids de la souris g.	Poids de la sous-max. pour 20 g. c. mg	Diamètre des tubes μ
10	10	22	32	45,3
10	10	21	31	45,1
10	15	21	38	46,8
10	15	23	36	47,5
10	15	22	36	48,3

Le poids des sous-maxillaires n'est augmenté que chez la Souris qui a reçu 15 milligrammes de corticostérone, mais chez toutes les trois le segment tubuleux est développé, avec tubes larges, assez nombreux et actifs. Par contre, la glande acineuse n'est pas hypertrophiée, comme chez les animaux traités par la cortisone.

DISCUSSION

Les expériences réalisées indiquent que la cortisone ou la corticostérone sont les hormones surrénaliennes dont l'association à la thyroxine est nécessaire pour que celle-ci exerce son action stimulante vis-à-vis du segment tubuleux de la sous-maxillaire. Il est probable que cette corrélation endocrinienne n'existe pas uniquement vis-à-vis de la sous-maxillaire, et chez la Souris mais qu'elle doit se retrouver pour d'autres récepteurs de la thyroïde et chez d'autres espèces animales. De nombreuses observations et expérimentations chez l'homme et les animaux mettent en évidence d'étroites relations entre la thyroxine et les hormones cortico-surréna-liennes, et établissent que dans l'organisme il existe un équilibre bien déterminé entre ces hormones. Parmi tous ces travaux nous en citerons quelques-uns. Chez l'homme, P. A. BASTENIE et ses collaborateurs (1950) observent que dans les cas d'hyperthyroïdisme entraînant une déficience de la cortico-surrénale, le traitement par la thyroxine provoque des accidents qui peuvent être mortels. L'injection d'A. C. T. H. ou de cortisone empêche ces accidents. Ces auteurs ont obtenu les mêmes résultats par l'expérimentation chez le Rat (1958). K. ALTERMAN (1957), étudiant le temps de survie de Rats mis à un régime qui entraîne une nécrose du foie, constate que la cortisone augmente le temps de survie alors que la thyroxine le diminue. La dose de cortisone suffisante pour augmenter la survie chez les animaux à thyroïde normale est sans effet chez les animaux en hyperthyroïdie. Chez ces derniers, il faut augmenter la dose de cortisone pour obtenir le même effet. Les auteurs concluent à un équilibre très strict entre la thyroxine et la cortisone. D'autres auteurs (M. STUX, 1956, en particulier) ont montré qu'il existe des relations quantitatives entre la corticotrophine et la thyrotrophine circulant dans le sang. Les injections de cortisone font augmenter la sécrétion de thyrotrophine.

P. A. BASTENIE pense que l'action de la cortisone vis-à-vis de la thyroxine est d'empêcher la dégradation de cette hormone en triiodothyroxine.

Quel que soit le mode d'action de la cortisone, nos résultats apportent une démonstration de la coopération nécessaire entre la thyroxine et des hormones surrénaliennes dans leur action physiologique sur un organe.

RÉSUMÉ

L'adjonction de cortisone ou de corticostérone à la thyroxine permet d'obtenir un développement du segment tubuleux chez les Souris castrées surrénalectomisées comparable à celui obtenu par la thyroxine seule chez les animaux simplement castrés.

CHAPITRE XV

ACTION DE LA THYROXINE
SUR LES CAPSULES SURRÉNALES DE LA SOURIS

L'étude de l'action des hormones thyroïdiennes et surrénaliennes sur la glande sous-maxillaire de la Souris nous a conduit à étudier corrélativement l'action de la thyroxine sur les surrénales elles-mêmes. C'est en utilisant la glande sous-maxillaire, comme test biologique de l'activité thyroïdienne, que nous avons pu mettre en évidence des relations existant entre la thyroïde et la surrénale (J. RAYNAUD, 1957 et 1958), qui jusqu'alors n'avaient pas été complètement précisées.

Nous avons entrepris trois séries de recherches sur les surrénales des Souris traitées par la thyroxine : 1) une étude pondérale ; 2) une étude histologique complétée par des réactions histochimiques ; 3) des dosages de la sécrétion des céstéroïdes. Ces recherches ont été effectuées sur les Souris qui avaient reçu des injections de thyroxine lors de notre étude sur l'action de cette hormone sur les sous-maxillaires. Les surrénales de ces animaux ont été prélevées, pesées et fixées. Les données expérimentales sont exposées dans les tableaux I, II, III du chapitre XII.

I. — Résultats obtenus.

A. — *Données pondérales.*

Le poids des surrénales des animaux traités par la thyroxine est augmenté par rapport à celui des surrénales des témoins. Chez les femelles normales ou castrées, le poids des surrénales dépasse rarement 5 milligrammes ; chez les traitées ce poids est souvent supérieur à 5 milligrammes et atteint 8 milligrammes. Chez les mâles castrés, les surrénales pèsent de 3 à 4 milligrammes ; chez les traités elles atteignent 8 milligrammes. Cette augmentation du poids n'est pas constante et semble dépendre plus de réactions individuelles que de la quantité de thyroxine injectée. Cependant, c'est chez les animaux traités par 20 et 40 $\mu\text{g.}$ de thyroxine par jour que les surrénales présentent les poids les plus élevés.

B. — *Étude histochimique.*

En section histologique la surrénale des animaux traités, depuis 15 jours par une dose quotidienne de 5 à 40 $\mu\text{g.}$ de thyroxine, présente une forme nettement plus allongée que celle des témoins qui est plus ou moins sphérique. La médullaire est légèrement augmentée de volume, mais l'hypertrophie intéresse surtout la région corticale qui présente des modifications histologiques importantes : avec les colorations courantes

(hémalun-éosine) on voit apparaître une zone claire, décolorée, à la partie basale de la fasciculée, juste au-dessous de la zone X. Celle-ci, qui est importante chez les témoins, subit une forte réduction et n'est plus représentée que par sa partie la plus interne, située au contact de la médullaire.

Trois réactions histochimiques ont été effectuées sur ces surrénales : 1) la recherche des lipides (fixation au formol, coupes à congélation, coloration au Soudan III) ; 2) la recherche des corps aldéhydiques suivant la technique de la réaction plasmale de Feulgen-Voit (fixation au formol, coupes à congélation, coloration par le réactif de Schiff, lavage avec la solution sulfureuse, puis à l'eau distillée) ; 3) l'examen des coupes au microscope à fluorescence.

1. — RECHERCHE DES LIPIDES

Chez les témoins, le matériel soudanophile est réparti dans une zone unique, intensément colorée qui englobe la zone glomérulaire et la zone externe de la fasciculée (pl. XVIII, fig. 1 et 3). Chez les Souris traitées, les lipides sont répartis en deux zones distinctes :

a) une zone externe, correspondant à peu près à celle des témoins, mais la zone glomérulaire n'est pas colorée ; les granulations soudanophiles sont de petites tailles, colorées en jaune orangé vif, tassées les unes contre les autres et disposées en travées rayonnantes ;

b) une zone plus ou moins large, assez irrégulière située à la partie interne de la fasciculée et correspondant à la zone claire observée après coloration par les techniques usuelles. Dans cette zone, le matériel soudanophile est constitué d'amas plus importants, disposés irrégulièrement et assez dispersés (pl. XVIII, fig. 2 et 4). Entre ces deux zones les lipides font à peu près complètement défaut.

2. — RECHERCHE DES CORPS ALDÉHYDIQUES

La coloration par le réactif de Schiff se superpose exactement à celle obtenue avec le Soudan III. Chez les témoins une seule zone est intensément colorée, la zone externe de la fasciculée. Chez les animaux traités, 2 zones sont Schiff positives, la zone externe et la zone interne de la fasciculée ; les corps aldéhydiques sont fortement colorés en violet pourpre et apparaissent sous forme de granulations cytoplasmiques plus ou moins volumineuses. Comme pour le matériel soudanophile, elles sont fines et très serrées dans la zone externe, plus grosses et irrégulièrement dispersées dans la zone interne. Il n'en existe pas entre ces deux zones.

3. — EXAMEN AU MICROSCOPE A FLUORESCENCE

L'examen au microscope à fluorescence montre chez les témoins une seule zone fluorescente : la zone externe du cortex ; chez les traités, les deux zones soudanophiles présentent une forte fluorescence jaune clair.

Par contre, l'examen au microscope polarisant n'a montré que de très rares corps biréfringents aussi bien chez les traités que chez les témoins.

Ces réactions apparaissent progressivement dans les surrénales. Chez les Souris sacrifiées après 8 jours de traitement, on voit le début de l'apparition du matériel soudanophile et Schiff positif dans la zone la plus interne de la fasciculée. La concentration de ce matériel dans cette zone augmente alors qu'elle diminue dans la zone externe. Chez les Souris, sacrifiées après 26 jours de traitement, les lipides ont presque entièrement disparu de la zone externe de la fasciculée, et sont très abondantes dans la zone interne. Un phénomène comparable a été observé par WESCLER et RINFRET (1955) chez les Rats hypophysectomisés traités par l'A. C. T. H.

Ainsi l'étude histochimique des surrénales des Souris traitées par la thyroxine montre que se trouvent réunis les trois critères qui, d'après VERNE (1952), sont nécessaires pour pouvoir conclure à la présence de céstéroïdes : réaction soudanophile, réaction Schiff positive, fluorescence.

Il apparaissait donc que la sécrétion des céstéroïdes était modifiée chez les animaux traités. Nous disposions de plus d'un test biologique confirmant les données apportées par l'étude histochimique. Nous avons vu, en effet, que le segment tubuleux de la sous-maxillaire ne peut se développer sous l'action de la thyroxine, qu'à condition d'associer à cette hormone de la cortisone ou de la corticostérone. Il semblerait donc que chez les animaux traités par la thyroxine, et chez lesquels le segment tubuleux est très développé, la sécrétion des hormones corticales était augmentée.

Pour obtenir une confirmation de cette hypothèse, nous avons dosé les corticoïdes plasmatiques, d'une part, chez des Souris femelles normales, et d'autre part, chez des Souris femelles traitées par la thyroxine.

C. — *Dosage des corticoïdes plasmatiques.*

1. — TECHNIQUE DU DOSAGE

Ces dosages ont été effectués grâce à la collaboration de Mme SEEMAN qui a utilisé la méthode de Nelson-Samuels et Eik-Ness (1952 et 1953) (extraction par le chloroforme, évaporation à sec, passage sur colonne contenant de la florisil, dosage de la dernière fraction reprise par du méthanol avec une solution de phénylhydrazine) (technique K et E Kendal et substance S de Rechstein). Une autre technique permet la détermination des corticoïdes plasmatiques conjugués.

Cette méthode nécessite une quantité minima de 10 à 15 centimètres cubes de plasma ; comme une Souris ne donne que peu de sang, nous avons effectué les dosages sur le sang de 45 Souris à la fois. Pour chaque dosage, 90 Souris femelles de même âge et de même lignée ont été utilisées : 45 ont reçu de 20 à 40 μ g. de thyroxine par jour et les 45 autres ont reçu de l'eau physiologique à la même quantité que celle utilisée pour la dilution

de la thyroxine. Ceci afin d'éliminer les causes d'erreur dues au stress produit par les piqûres. Après 10 jours de traitement, les Souris ont été sacrifiées, leur sang recueilli sur du citrate de soude et immédiatement centrifugé.

2. — RÉSULTATS OBTENUS

Nous avons réalisé trois séries de dosages dont les résultats sont les suivants :

	Souris témoins	Souris traitées
Corticoïdes libres (g.) pour 100 ml. de plasma . . .	13,3 55 17,7	62,8 145 33,6
Corticoïdes conjugués (g.) pour 100 ml. de plasma .	33,3 12 15,7	42,8 10,5 22,8

Les dosages sont très difficiles à réaliser chez la Souris dont le plasma est très riche en lipides. C'est ce qui explique une certaine variation dans les chiffres obtenus. Cependant les résultats indiquent clairement que les corticoïdes plasmatiques sont très augmentés chez les Souris traitées par la thyroxine, ce qui confirme les données apportées par l'étude histochimique de la surrénale et par des réactions histologiques de la sous-maxillaire.

RÉSUMÉ ET DISCUSSION

En résumé l'action de la thyroxine sur la surrénale se manifeste :

- 1) par une augmentation de poids de la glande,
- 2) par une hypertrophie du cortex,
- 3) par des modifications histologiques importantes concernant la répartition du matériel soudanophile Schiff positif et fluorescent,
- 4) par une sécrétion accrue de 17 hydro-corticostéroïdes ⁽¹⁾.

La stimulation exercée par la thyroxine vis-à-vis de la surrénale était connue depuis les travaux de R. G. HOSKINS sur le cobaye en 1910 et confirmés par ceux de P. T. HERRING sur le Rat en 1917. Les auteurs avaient observé une augmentation du poids de la glande et une hypertrophie de la zone corticale chez les animaux nourris avec de la poudre de thyroïde.

Plus récemment de nombreux travaux ont suivi ceux-ci, notamment

⁽¹⁾ Les modifications dans la zone corticale de la surrénale, sous l'effet de la thyroxine ne sont pas les seules. D'autres réactions, en particulier dans la zone médullaire, ont été décrites.

ceux de L. P. LEBLOND et H. E. HOFF (1944), E. J. BAUMAN et D. MARINE (1945), H. W. DEANE et R. O. GREEP (1946), qui ont étudié l'effet de la thyroïdectomie ou du thiouracile sur les surrénales et ont décrit une diminution du poids de la glande et une atrophie du cortex. D'autres travaux ont eu pour but d'étudier les répercussions physiologiques d'un traitement par la thyroxine. D. P. WALLACK et E. P. REINEKE (1949) ont montré que la teneur en acide ascorbique de la surrénale était augmentée sous l'influence de la thyroxine. H. W. DEANE et R. O. GREEP (1947) ont entrepris une étude histochimique de la surrénale chez des Rats en hypothyroïdisme afin de déterminer si la sécrétion des cétostéroïdes était modifiée. Ils ont pris comme test des cétostéroïdes, la présence dans la fasciculée, d'un matériel à la fois soudanophile, Schiff positif et fluorescent. Ils ont observé une diminution des cétostéroïdes sous l'action du thiouracile mais n'ont pas obtenu de résultats nets chez les animaux traités par la poudre de thyroïde. EIK-NESS et K. R. BRIZZE (1956) sur le chien ont mis en évidence une diminution des cétostéroïdes à la suite de la thyroïdectomie.

Les résultats que nous avons obtenus chez la Souris, en associant une étude histochimique et des dosages des corticoïdes plasmatiques confirment et étendent les observations précédentes. Ils montrent que la sécrétion des cétostéroïdes est augmentée sous l'action de la thyroxine, et que les modifications histochimiques du cortex peuvent être mises en parallèle avec les variations de la sécrétion des cétostéroïdes.

Mais l'action de la thyroxine sur la surrénale s'effectue-t-elle directement ou par l'intermédiaire de l'hypophyse ? La plupart des auteurs admettent cette dernière hypothèse. EARTLY et LEBLOND (1954), SCOW (1954), traitant par la thyroxine des Rats hypophysectomisés, n'ont pas constaté d'augmentation du poids des surrénales. D'autre part, on sait que l'A. C. T. H. provoque une augmentation du poids de ces glandes, une augmentation de leur teneur en acide ascorbique et qu'elle accroît la sécrétion des 17 hydroxycorticostéroïdes. J. CHESTER (1949), étudiant les réactions histochimiques de la fasciculée chez les Souris normales et hypophysectomisées, conclut que cette zone est sous la dépendance de l'hypophyse (à l'encontre de la zone glomérulaire). Chez le Rat, G. W. BERGNER et G. W. DEANE (1948) montrent que l'A. C. T. H. fait augmenter la sécrétion des cétostéroïdes après 8 jours de traitement mais provoque leur diminution à partir du 12^e jour. Chez la Souris, F. WAYNE et L. P. HOLLANDER (1957) obtiennent une augmentation du poids des surrénales et de la sécrétion des cétostéroïdes, chez des Souris traitées pendant 4 jours par l'hormone hypophysaire.

Cependant, il est possible que la thyroxine exerce à la fois une action indirecte et une action directe sur la surrénale. D'après les travaux de S. B. CARTER (1956), l'œstradiol agirait sur la surrénale par ce double mode d'action.

De plus, de nombreuses observations cliniques chez l'homme semblent témoigner de relations directes existant entre la thyroïde et les surrénales

(observations rapportées par J. V. M. GUILLON (1954), AZERAD (1955), F. TRONCHETTI (1957).

Quoi qu'il en soit, le métabolisme des deux glandes, thyroïde et capsule surrénale, est étroitement lié. Nos expériences établissent qu'il existe entre ces deux glandes une double corrélation endocrinienne : d'une part la thyroxine ne peut agir sur certains de ces récepteurs qu'en présence d'hormones corticales, d'autre part elle stimule précisément la sécrétion de ces hormones.

CHAPITRE XVI

ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE DES GLANDES SOUS-MAXILLAIRES

Le dimorphisme sexuel de la structure microscopique des glandes sous-maxillaires de la souris incitait à rechercher si ces glandes ne représentaient pas aussi des différences sexuelles d'activité physiologique. La salive des souris mâles différerait-elle par quelques propriétés de la salive des souris femelles ? La sécrétion des enzymes était-elle la même dans les deux sexes ?

Il existe de nombreuses enzymes dans les glandes salivaires : amylase, protéase, phosphatase, lipase, arginase, etc. De toutes ces enzymes l'amylase étant la plus importante, c'est celle que nous avons choisi d'étudier en premier lieu. Nous avons également recherché quelle était l'activité phosphatasique des glandes sous-maxillaires. Nous exposerons de plus les travaux faits par divers auteurs sur les autres activités enzymatiques de cette glande.

I. — Étude de l'activité amylasique.

Nous avons entrepris tout d'abord l'étude de l'activité amylasique de la salive (J. RAYNAUD et P. REBEYROTTE, 1949). Les dosages ayant révélé des différences importantes dans cette activité chez les mâles et chez les femelles, nous l'avons alors étudiée dans les sous-maxillaires mêmes (J. RAYNAUD et P. REBEYROTTE, 1949 et 1950).

Méthode de dosage.

Les dosages pour mesurer l'activité amylasique de la salive et des glandes salivaires ont été faits en collaboration avec M. P. REBEYROTTE. Nous avons utilisé la méthode Hagedorn-Jensen (1923) qui permet d'effectuer des dosages sur de très petites quantités de substances. On fait agir un poids connu (50 ou 100 milligrammes) de salive ou de broyat de glandes salivaires sur une solution d'empois d'amidon à 20 0/0 pendant 5 minutes à la température du laboratoire. Puis on pratique une défécation cadmique, et ensuite le dosage du glucose libéré par la méthode de réduction du ferri cyanure de potassium.

A. — Dosage de l'activité amylasique de la salive.

Prélever de la salive chez les Souris n'est pas chose facile. Après plusieurs essais, nous avons adopté la méthode suivante : nous frottions le palais de la Souris avec une baguette de bois trempée dans du chloroforme, puis nous prélevions directement dans la cavité buccale, à l'aide d'une fine pipette, les gouttelettes de salive. Étant donné la très faible quantité de salive qu'il est possible de prélever par animal, nous avons recueilli pour chaque catégorie d'animaux, la salive de 9 ou 10 Souris et c'est sur la salive globale que les dosages ont été effectués.

Nous avons dosé l'activité amylasique de la salive des trois catégories d'animaux : mâles normaux, femelles normales, mâles castrés.

TABLEAU I

Quantité de glucose libéré (mg.) pour 100 milligrammes de salive de		
mâles normaux	femelles normales	mâles castrés
0,363		0,165
0,413	0,236	0,236
0,510	0,283	0,268
0,587	0,262	0,255

Les résultats de ces dosages indiquent :

1° que l'activité amylasique, pour un même poids de salive, est beaucoup plus élevée chez les mâles que chez les femelles (40 à 50 0/0) ;

2° que la castration entraîne une diminution importante (40 à 50 0/0) de cette activité chez les mâles ; il en résulte que l'activité amylasique de la salive des mâles castrés est du même ordre de grandeur que celle des femelles.

Les variations de la teneur en amylase de la salive se superposent exactement à celles que présente le segment tubuleux dans son activité sécrétrice. Dans les conditions où le segment tubuleux est développé : mâles normaux, l'activité amylasique est élevée ; cette activité est faible au contraire dans les cas d'atrophie du segment tubuleux : femelles normales, mâles castrés.

Aussi pouvait-on présumer que les glandes sous-maxillaires étaient à l'origine des différences physiologiques de la salive. Des dosages ont donc été effectués sur la glande sous-maxillaire elle-même.

B. — Dosage de l'activité amylasique des glandes sous-maxillaires. Conditions expérimentales.

Quatre catégories d'animaux ont été étudiées : mâles normaux, femelles normales, mâles castrés depuis un mois, femelles traitées par le propionate de testostérone. Ces femelles ont reçu 6 milligrammes d'hormone par semaine pendant un temps plus ou moins prolongé : la dose totale d'hormone injectée s'échelonne entre 40 et 78 milligrammes. Pour chaque animal, les glandes sous-maxillaires sont prélevées, puis broyées dans de l'eau physiologique à raison de 5 parties d'eau physiologique pour une

partie de substance. Le broyat est centrifugé et c'est sur le liquide sur-nageant qu'est effectué le dosage par la méthode Hagedorn-Jensen. Dans chaque catégorie d'animaux, 7 individus ont été étudiés.

TABLEAU II

Quantité de glucose libéré (mg.)
pour 100 milligrammes de broyat de glandes sous-maxillaires de

mâles normaux	femelles normales	mâles castrés	femelles traitées par le propionate de testostérone
0,850	0,240	0,250	0,885
0,920	0,345	0,310	0,810
0,872	0,501	0,415	0,885
0,900	0,435	0,570	1,300
0,925	0,530	0,530	0,803
1,308	0,530	0,550	0,900
1,487	0,480	0,510	0,830

Comme les glandes sous-maxillaires des mâles pèsent plus que celles des femelles, si l'on rapporte l'activité amylasique au poids total des deux sous-maxillaires, on obtient les résultats suivants :

TABLEAU III

Quantité de glucose libéré (mg.)
par la totalité des deux sous-maxillaires rapportées à 20 grammes du poids du corps

mâles normaux	femelles normales	mâles castrés	femelles traitées par le propionate de testostérone
6,02	0,80	1,10	6,94
5,28	1,47	0,93	5,00
5,18	2,16	2,02	6,30
5,44	1,84	2,46	9,06
6,76	2,22	2,02	5,42
6,60	2,00	1,58	6,20
7,20	1,70	1,54	5,00

De la lecture de ces tableaux, il ressort :

1° que l'activité amylasique des glandes sous-maxillaires des mâles est plus élevée que celles des femelles ; le rapport d'activité de ces deux glandes qui est environ de deux à un pour un même poids de substance, passe de trois à un lorsqu'on rapporte l'activité amylasique au poids total des deux sous-maxillaires ;

2° que la castration des mâles provoque une diminution de l'activité amylasique de leurs sous-maxillaires, activité qui devient égale à celle des femelles ;

3° que l'injection d'hormone androgène aux femelles augmente fortement l'activité amylasique de leur sous-maxillaire : cette activité devient égale et même supérieure pour certaines doses de testostérone (78 mg.) à celle des mâles normaux.

Sachant que la thyroxine provoque une hypertrophie du segment tubuleux, il était intéressant de voir si cette hormone avait également une influence sur l'activité amylasique. Des dosages ont donc été effectués sur les sous-maxillaires de Souris mâles castrés traitées par la thyroxine (elles ont reçu 40 μ g. par jour pendant 15 jours) et sur des Souris mâles castrés témoins.

TABLEAU IV

Quantité de glucose libéré (mg.) par 100 milligrammes de broyat de sous-maxillaires de	
mâles castrés	mâles castrés traités par la thyroxine
—	—
0,536	0,832
0,600	1,02
0,655	1,12
0,631	0,836

La thyroxine, comme le propionate de testostérone, fait augmenter la teneur en amylase de la sous-maxillaire.

Pour compléter notre étude, nous avons également effectué des dosages de l'activité amylasique des glandes parotides, et nous donnons ici la comparaison de cette activité avec celle des sous-maxillaires.

TABLEAU V

Quantité de glucose libéré (mg.) pour 100 milligrammes de broyat de glandes			
Sous-maxillaire mâle	Sous-maxillaire femelle	Parotide mâle	Parotide femelle
—	—	—	—
1,040	0,600	0,832	0,904
1,430	0,644	0,405	0,540
1,450	0,769	0,726	0,520
1,500	0,690	0,588	0,760

Les dosages établissent qu'il n'existe pas de différences sexuelles dans l'activité amylasique des parotides, et que cette activité est de même ordre de grandeur que celle des sous-maxillaires des femelles.

Nous avons étendu nos recherches à une autre espèce, le Rat : on sait que chez ce Rongeur il n'existe qu'un faible dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire : le développement du segment tubuleux du mâle n'étant que légèrement supérieur à celui des femelles ; dans les deux sexes ce segment est bien moins développé que chez les Souris mâles.

TABLEAU VI

Quantité de glucose libéré (mg.) pour 100 milligrammes de glande			
Sous-maxillaire mâle	Sous-maxillaire femelle	Parotide mâle	Parotide femelle
—	—	—	—
0,778	0,723	0,809	0,655
0,805	0,868	0,536	0,558
0,873	0,704	0,536	0,539
0,726	0,578	0,471	0,705
0,564	0,672	0,462	0,620

Il n'existe donc pas, chez le Rat, de différence sexuelle de l'activité amylasique des sous-maxillaires et cette activité est de même importance dans les sous-maxillaires que dans les parotides.

C. — *Discussion.*

Les résultats des dosages de l'activité amylasique, soit de la salive, soit des glandes sous-maxillaires, révèlent une différence sexuelle dans cette activité : elle est beaucoup plus intense chez les mâles que chez les femelles. De plus, elle diminue sous l'effet de la castration chez les mâles, et elle augmente sous l'effet des hormones androgènes et thyroïdiennes.

L'activité amylasique est donc soumise aux influences hormonales exactement comme l'est le segment tubuleux de la sous-maxillaire. Dès lors il était logique d'attribuer à ce segment la sécrétion de l'amylase. La forte réaction qu'il présente avec la ninhydrine vient encore à l'appui de cette supposition : on sait, en effet, que l'amylase donne *in vitro* avec la ninhydrine une coloration bleu intense.

Ces divers faits rendent très probables la conception d'une activité amylasique du segment tubuleux.

Mais est-il le seul élément des glandes salivaires à sécréter de l'amylase ?

Les dosages effectués chez les Souris castrées chez lesquelles le segment tubuleux est peu développé, ceux effectués chez quelques Souris castrées surrénalectomisées chez lesquelles il est complètement atrophique, enfin les dosages faits sur les parotides établissent que des cellules autres que les cellules tubuleuses (cellules acineuses, cellules parotidiennes) sécrètent également l'amylase.

Mais dans tous les cas où le segment tubuleux est très développé (mâles normaux, femelles traitées par les androgènes), l'activité amylasique s'accroît énormément. Ce surplus de sécrétion d'amylase semble donc bien lié à l'activité des cellules tubuleuses.

Depuis nos travaux, d'autres auteurs ont étudié l'activité amylasique des sous-maxillaires chez la Souris et chez le Rat. Chez la Souris, L. HARVEY constate que la castration entraîne une diminution de cette activité chez les mâles et ne provoque aucune modification de cette activité chez les femelles. Les injections de testostérone augmentent la production d'amylase dans les deux sexes. Ces résultats confirment les nôtres. Mais HARVEY trouve de plus que l'œstradiol également stimule l'activité amylasique. Ce résultat nous paraît paradoxal. Peut-être faut-il l'attribuer à une sécrétion augmentée d'hormones corticales par la surrénale sous l'effet de l'œstradiol ? On sait en effet que cette hormone exerce une très importante stimulation sur la surrénale.

Chez le Rat, L. M. SREEBNEY (1954, 1955 et 1957) montre que l'hypophysectomie fait diminuer fortement l'activité amylasique des sous-

maxillaires. Ni la thyroxine seule, ni la testostérone seule, ne peuvent la rétablir. Il faut l'association de ces deux hormones pour que cette activité reprenne la même ampleur que chez les rats normaux. Or, on sait que chez le Rat hypophysectomisé ou thyroïdectomisé, l'activité sécrétrice du segment tubuleux ne peut être rétablie que par l'association de ces deux hormones (P. LEBLOND, 1948).

Ce fait apporte un nouvel argument en faveur d'une corrélation entre l'activité des cellules tubuleuses et la production d'amylase.

II. — Étude de l'activité phosphatasique des sous-maxillaires.

La présence de phosphatase dans la sous-maxillaire de la Souris mâle a été démontrée par C. R. NORBACK et W. C. MONTANA (1947). Ces auteurs ont décrit une activité intense de la phosphatase alcaline et une activité modérée de la phosphatase acide dans la glande acineuse et par contre une faible activité des phosphatases alcaline et acide dans la glande tubuleuse. JUNQUERIA, RABINOVITCH et FRANKENTHAL (1949), reprenant cette étude, ont signalé la présence de phosphatase alcaline dans la glande de façon diffuse et de phosphatase acide dans la partie apicale des cellules tubuleuses. Ils mentionnent, sans la préciser, une « variation sexuelle dans la répartition cytochimique et biochimique de cette diastase ».

Nous avons repris, en collaboration avec P. SOULAIRAC (1949), l'étude détaillée de la répartition des phosphatases dans les sous-maxillaires des souris des deux sexes, afin de rechercher s'il existait le dimorphisme sexuel dans leur répartition ou leur activité. Nous avons complété cette étude par celle du pH de la salive et des glandes salivaires. Nous avons étudié les sous-maxillaires de 9 Souris : 5 mâles et 4 femelles. Les préparations ont été faites selon les méthodes de Gomori en utilisant comme substrat le glycérophosphate de sodium.

A. — *Phosphatase alcaline* (incubation à pH 7,0 et 7,5).

Elle est présente dans les sous-maxillaires des Souris mâles et femelles et montre une même répartition dans les deux sexes. Elle se trouve surtout dans les noyaux, aussi bien dans la glande acineuse que dans la glande tubuleuse. Le cytoplasme de la glande acineuse est fortement teinté ; celui de la glande tubuleuse est légèrement moins teinté et montre une trame aréolaire de couleur grise. Dans les deux glandes, l'enzyme paraît répartie d'une façon égale dans le cytoplasme sans localisation particulière. Les noyaux des tubes excréteurs sont colorés, mais la lumière des tubes reste incolore ; la sécrétion n'est pas teintée.

Nous n'avons observé aucune différence sexuelle dans l'activité ou la répartition de cette phosphatase.

B. — *Phosphatase acide.*

Les répartitions ont été faites à 3 pH différents. Cette étude montre les faits suivants :

1. — GLANDE SOUS-MAXILLAIRE DES SOURIS MALES

pH = 4,7. La coloration est intense dans la glande acineuse, surtout à la périphérie des acini, dans les espaces intercellulaires et, dans la partie basale des cellules. Les noyaux ne sont que très légèrement teintés.

La glande tubuleuse reste tout à fait incolore. Cependant on discerne parfois une légère coloration dessinant les contours des cellules, coloration qui est un peu plus accentuée dans la partie apicale des cellules comme l'ont signalé JUNQUERIA et collaborateurs.

Les canaux excréteurs sont colorés en noir intense : ce sont les éléments de la glande les plus fortement colorés ; leurs noyaux restent clairs. NORBACK et MONTANA qui ont également observé ce phénomène ne lui attribuent aucune signification, les mitochondries des canaux striés étant également colorées dans des coupes témoins d'autres glandes.

pH = 5,0 et pH = 5,3. On observe les mêmes répartitions des phosphatases qu'au pH = 4,7. Cependant la coloration du cytoplasme diminue d'intensité dans la glande acineuse et augmente légèrement dans la glande tubuleuse surtout à la partie apicale des cellules. La coloration des noyaux est plus forte au pH = 5,3 qu'au pH = 5,0. Une coloration semble s'intensifier au fur et à mesure que le pH devient plus alcalin.

2. — GLANDE SOUS-MAXILLAIRE DES SOURIS FEMELLES

pH = 4,7. L'activité phosphorique à la même répartition que chez les mâles, c'est-à-dire que dans la glande acineuse elle est fortement positive alors que la glande tubuleuse ne montre à peu près aucune activité. On trouve parfois aussi, chez les femelles, une légère coloration de la partie apicale des cellules tubuleuses. Dans les deux glandes, les noyaux restent incolores comme chez les mâles.

pH = 5,0 et pH = 5,3. On retrouve ici le même phénomène que chez les mâles, c'est-à-dire une diminution progressive de la coloration du cytoplasme de la glande acineuse et par contre, une légère coloration des noyaux qui s'accroît au pH = 5,3. A ce pH également la coloration de la partie apicale des cellules tubuleuses est un peu plus marquée.

La répartition de la phosphatase acide dans la sous-maxillaire des femelles est donc tout à fait superposable à celle des mâles, mais le degré d'intensité de la coloration paraît légèrement plus faible.

C. — *Étude du pH de la salive et des glandes salivaires.*

Dans les deux sexes la salive a un pH semblable au voisinage de 8,3. Dans les glandes salivaires le pH varie suivant la glande étudiée et le sexe de l'animal. Chez le mâle, la sous-maxillaire a un pH de 8,3 et la parotide de 7,5. Chez la femelle, le pH de la sous-maxillaire est de 8,0 et celui de la parotide de 7,7.

1). *Discussion.*

Cette étude montre que les phosphatases alcalines et acides sont localisées surtout dans la glande acineuse et qu'il n'existe pas de dimorphisme sexuel dans la répartition et l'activité de ces différentes phosphatases si ce n'est une activité très légèrement plus marquée des phosphatases acides dans la glande tubuleuse du mâle au niveau de la partie apicale des cellules.

La constatation histochimique d'activité phosphatasique dans la glande sous-maxillaire soulève la question de rôle physiologique de ces enzymes.

Notre étude du pH salivaire montre que s'il existe une activité phosphatasique dans la salive (comme l'ont signalé BOURNE (1943) chez le Cobaye et H. W. DEANE (1947) chez le Singe) elle ne peut être qu'alcaline, à un pH légèrement supérieur à 8,0. Or, nous avons constaté que chez la Souris, c'est la phosphatase alcaline qui présente la plus faible activité et nous n'avons pas observé d'images permettant d'admettre des phénomènes d'excrétion de l'enzyme au niveau des parois cellulaires.

D'autre part, le pH alcalin de la sécrétion sous-maxillaire montre que les phosphatases acides constatées au niveau des cellules acineuses, ne peuvent pas présenter d'activité dans la sécrétion salivaire. Il semble donc bien que les différentes activités phosphatasiques acides soient plutôt en rapport avec le métabolisme même des cellules de la glande qu'avec son excrétion salivaire.

III. — Recherche concernant d'autres activités enzymatiques de la sous-maxillaire effectuées par divers auteurs.

A. — *Activité protéasique.*

L. C. JUNQUERIA, M. RABINOVITCH et A. FAJER (1947 et 1949) paraissent avoir été les premiers à étudier l'activité protéasique des glandes sous-maxillaires en fonction du sexe. Ils ont employé comme test de cette activité la dégradation de la caséine : les glandes salivaires sont broyées, diluées dans de l'eau physiologique et centrifugées. Le liquide surnageant est mis au contact de la caséine et l'activité protéasique est mesurée d'après la quantité de tyrosine libérée.

L'activité protéasique de Souris mâles et femelles normales a été com-

parée à celle des Souris mâles castrés traitées par différentes hormones. Le traitement hormonal de ces mâles commençait 25 jours après la castration et durait 14 jours ; ils étaient divisés en 4 groupes : le premier a reçu de l'huile de sésame (2 mg.) ; le 2^e de la testostérone (14 mg.) ; le 3^e de l'œstradiol (0,14 mg.) et le 4^e de la progestérone (28 mg.).

Les dosages donnent les résultats suivants exprimés en milligrammes de tyrosine libérée :

Mâles normaux	0,78
Femelles normales	0,38
Mâles castrés traités par l'huile de sésame	0,31
Mâles castrés traités par la testostérone	0,58
Mâles castrés traités par l'œstradiol	0,41
Mâles castrés traités par la progestérone.	0,42

Ces résultats indiquent qu'il existe une différence sexuelle dans l'activité protéasique des sous-maxillaires et que cette activité est modifiée par certaines influences hormonales.

Se basant sur ces faits, JUNQUERIA pense que l'activité protéasique est localisée dans le segment tubuleux. Cette affirmation nous paraît discutable. En effet, l'activité protéasique est augmentée sous l'effet de la progestérone et de l'œstradiol ; or aux doses employées dans ces expériences, ces hormones ne provoquent pas l'apparition de grains de sécrétion dans le segment tubuleux (voir chap. VIII).

Il est intéressant de rapprocher de ces résultats ceux obtenus chez le Rat par L. M. SREEBNY et ses collaborateurs (1954 et 1955). SREEBNY, dans un travail très approfondi, a fait à la fois une étude de la morphologie de la sous-maxillaire dans les deux sexes et une étude de son activité protéasique.

Ses observations indiquent qu'il n'existerait aucun dimorphisme sexuel de la sous-maxillaire chez le Rat : le développement et l'activité sécrétrice du segment tubuleux seraient identiques chez les mâles et chez les femelles. Par contre, l'activité protéasique, étudiée en prenant comme substrat la caséine ou l'azocoll, et dans des conditions variées de température et de pH, est 5 fois plus élevée chez les mâles que chez les femelles âgées de 150 jours, et deux fois plus élevée seulement, après cet âge.

Cependant l'auteur conclut que la sécrétion des protéases est localisée dans le segment tubuleux.

Sans essayer d'expliquer le cas des adultes, il se fonde sur deux observations :

1^o chez les jeunes, l'apparition des grains de sécrétion et celle de l'activité protéasique sont des phénomènes parallèles ;

2^o chez les rats hypophysectomisés, la disparition des grains de sécrétion et la diminution de l'activité protéasique vont de pair.

Ces deux arguments ne nous paraissent pas convaincants, ils n'expliquent pas pourquoi si le développement du segment tubuleux est égal chez les adultes des deux sexes, l'activité protéasique est différente.

W. C. SHAKER, P. G. CLARK et J. C. MULLER (1956), injectant à des

rats hypophysectomisés différentes hormones, constatent que l'insuline, la progestérone, l'oestradiol n'ont pas d'action stimulante sur l'activité protéasique. La thyroxine et la testostérone ont une faible action. Mais l'injection simultanée de ces deux hormones rétablit une sécrétion de protéase presque normale.

B. — *Activité lipasique.*

Peu de recherches ont été effectuées sur la présence de lipase dans les glandes sous-maxillaires de la Souris.

C. R. NORBACK et W. MONTANA (1947) signalent une faible activité lipasique au niveau des tubes excréteurs, mais aucune dans les cellules acineuses ou tubuleuses. B. F. MARTIN (1956), utilisant la méthode de Gomori trouve également un résultat positif dans les tubes excréteurs mais aucune réaction dans les cellules tubuleuses.

C. — *Activité arginasique.*

L'étude de l'arginase a été faite chez la Souris et le Rat par C. D. KOCHAKIAN et ses collaborateurs (1955). Ces auteurs ne mentionnent pas de différence sexuelle dans la teneur en arginase des sous-maxillaires, mais ont observé une diminution de cette teneur chez les animaux traités par la testostérone.

CONCLUSION

L'étude des différentes enzymes des glandes sous-maxillaires montre que les activités amylasiques et protéasiques de ces glandes diffèrent dans les deux sexes et qu'elles sont soumises à certaines influences hormonales.

Les variations de l'activité amylasique sous l'influence hormonale se superposent exactement à celle de l'activité sécrétrice du segment tubuleux et incitent à penser que les cellules tubuleuses sécrètent de l'amylase.

D'autre part, les auteurs qui ont étudié l'activité protéasique des sous-maxillaires admettent que cette activité est liée à celle du segment tubuleux tandis que l'amylase serait sécrétée par la glande acineuse ; mais leurs arguments, qui ont été discutés au cours de ce chapitre, ne paraissent pas convaincants.

Il reste possible que les cellules tubuleuses, comme les cellules exocrines du pancréas, puissent élaborer plusieurs enzymes et produisent à la fois de l'amylase et une protéase.

Un fait important demeure : l'activité amylasique est beaucoup plus intense chez les mâles que chez les femelles, et elle est sous la dépendance des hormones testiculaires.

Ceci indique que la différence du métabolisme des glucides qui existe entre les deux sexes s'établit dès le premier stade de la digestion.

RÉSUMÉ

1^o Les dosages de l'activité amylasique de la salive de Souris mâles et femelles révèlent une différence sexuelle de cette activité : elle est beaucoup plus élevée chez les mâles que chez les femelles (40 à 50 0/0).

2^o La castration entraîne une diminution importante (40 à 50 0/0) de l'activité amylasique chez les mâles.

3^o Les dosages de la teneur en amylase des glandes sous-maxillaires révèlent également une différence entre les sexes : cette teneur est plus élevée dans les glandes mâles que dans les glandes femelles ; elle est diminuée par la castration et elle augmente sous l'action des hormones androgènes et thyroïdiennes.

4^o L'activité amylasique des parotides ne présente pas de différence sexuelle.

5^o Le parallélisme entre le degré du développement du segment tubuleux et le degré de l'activité amylasique des glandes sous-maxillaires soumises à l'action des hormones sexuelles et thyroïdiennes, suggère une sécrétion d'amylase par les cellules du segment tubuleux.

6^o Chez le Rat, l'activité amylasique de la sous-maxillaire et celle de la parotide sont de même ordre de grandeur et ne présentent pas de différence chez les mâles et chez les femelles.

7^o L'étude des phosphatases alcalines et acides montre que l'activité phosphatasique est localisée dans la glande acineuse, qu'elle est très faible dans la glande tubuleuse et qu'elle ne présente pas de différence sexuelle. Cette activité est plutôt en rapport avec le métabolisme des cellules qu'avec l'excrétion salivaire.

8^o Quelques indications apportées par divers auteurs relatives à d'autres enzymes de la glande sous-maxillaire, en particulier la protéase, sont résumées et discutées.

ADDENDUM

Effets de l'ablation des glandes sous-maxillaires.

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié les rapports existant entre différentes glandes endocrines (testicules, ovaires, thyroïdes, surrénales) et les glandes sous-maxillaires, et nous avons décrit les effets produits sur cette glande par l'ablation de ces différents organes.

Nous avons recherché si corrélativement la suppression des sous-maxillaires n'avait pas un retentissement sur les glandes endocrines.

Dans ce but nous avons enlevé les sous-maxillaires à des souris mâles et femelles adultes et nous avons sacrifié ces animaux à des temps variés après l'opération.

I. — Protocole expérimental.

19 Souris adultes (11 mâles et 8 femelles) ont eu soit les sous-maxillaires seules, soit les sous-maxillaires et rétro-linguales enlevées chirurgicalement. L'opération se fait sous anesthésie. La peau du cou est fendue sur une ligne médiane, la sous-maxillaire et la rétro-linguale, qui sont contenues dans la même capsule conjonctive, sont séparées des muscles de la trachée, sur lesquels elles s'appuient. Une ligature est faite à leur pôle supérieur, autour de la branche carotidienne qui les irrigue, de façon à éviter une hémorragie. Le vaisseau et les canaux salivaires qui lui sont juxtaposés sont coupés au-dessous de la ligature. Si la sous-maxillaire seule est enlevée, la ligature est faite entre cette glande et la rétro-linguale. La peau du cou est recousue soigneusement. La cicatrisation est très rapide, il ne se produit pas de processus infectieux locaux. La mortalité est nulle et la Souris ne diminue pas de poids à la suite de cette opération.

Les Souris ont été sacrifiées de 1 à 8 mois après l'ablation des glandes. A l'autopsie, la thyroïde et les ovaires ont été prélevés et fixés ; les testicules, les vésicules séminales, le pancréas et la parotide ont été prélevés, pesés et fixés.

Nous n'avons trouvé aucune différence entre les animaux opérés des sous-maxillaires seules, ou des sous-maxillaires et rétro-linguales. Nous ne les décrivons donc pas séparément.

A. — Résultats obtenus chez les Souris mâles opérées des sous-maxillaires et des rétro-linguales.

1. — ETUDE PONDÉRALE

Aucune différence de poids n'a été décelée dans chacun des organes étudiés entre ceux des animaux opérés et ceux des animaux témoins (tableau I) et ceci quel que soit le temps écoulé après l'opération.

2. — ETUDE HISTOLOGIQUE

Aucun effet n'a été observé sur le testicule : la lignée séminale n'est pas altérée, les spermatozoïdes paraissent aussi nombreux dans les tubes séminifères que chez les témoins, la glande interstitielle est normale. Les caractères sexuels secondaires ne subissent pas d'atrophie, ni de ralentissement de leur activité sécrétrice. Vésicules et prostate présentent une abondante sécrétion. Nous avons obtenu, d'ailleurs, la reproduction d'un mâle opéré des sous-maxillaires depuis 3 mois.

La thyroïde et les surrénales ne présentent aucune altération.

Seuls le pancréas et la parotide sont légèrement modifiés. Bien que leurs poids ne soient pas augmentés, leur activité sécrétrice paraît stimulée. Dans les acini du pancréas, les granulations sont plus abondantes et plus éosinophiles que chez les témoins. Dans les parotides, les fines granulations des cellules sont nettement plus nombreuses et plus intensément colorées par l'éosine que chez les animaux ayant leur sous-maxillaire.

TABLEAU I

*Effets de l'ablation des sous-maxillaires
chez la Souris mâle normale.*

Délai entre l'opération et le sacrifice mois	Poids de la souris g.	Poids de la parotide mg.	Poids du pancréas mg.	Poids des testicules mg.	Poids des vésicules séminalles mg.	Poids des surrénales mg.
1	29	19	140	110	65	3,5
2	23	13	130	79	74	3,5
2	22	12,5	122	81	70	3,5
3	19	8	113	88	61	4
3	23	15	120	89	76	4,5
3	21	16,5	118	92	74	4
3	23	18,5	130	74	74	3,5
3,5	22	12,5	122	81	70	3,5
4	23	17	150	92	69	3,5
5	23	18	105	78	90	4
8	21	14	177	70	88	3
Témoins	22	18	138	87	61	3,5
	22	15	155	78	72	4
	25	17	136	100	48	4
	26	20	206	116	60	4

*B. — Résultats obtenus chez la Souris femelle
après ablation des glandes sous-maxillaires et rétro-linguales.*

Aucune modification des ovaires n'a été observée à la suite de la suppression des sous-maxillaires et rétro-linguales. Ils sont semblables à ceux des témoins, ils présentent des follicules à différents stades de développement et des corps jaunes. La thyroïde et la surrénale paraissent normales. Dans le pancréas et la parotide, les granulations sont un peu augmentées, mais moins que chez les mâles privés de leurs glandes salivaires.

DISCUSSION

Il est probable que les modifications observées dans le pancréas et les parotides après ablation de la sous-maxillaire soient en relation avec l'activité amylasique de cette glande. Dans notre étude sur les enzymes nous avons vu l'importance de cette activité. La diminution d'amylase consécutive à la suppression des sous-maxillaires doit entraîner une sécrétion accrue, compensatrice de cette enzyme par le pancréas et la parotide.

Mais il est probable également que l'ablation des glandes salivaires entraîne des modifications dans le pancréas en relation avec la fonction endocrine de ces glandes. On a décelé en effet dans les glandes salivaires

une sécrétion endocrine qui intervient dans le métabolisme glucidique. BANTING et BEST ont isolé de l'insuline à partir des glandes salivaires. GOLYANITSKY, sur le Lapin, DIENESOV sur le Chien ont mis en évidence une sécrétion endocrine des glandes salivaires. D'après leurs travaux, la parotide aurait une action hypoglycémiante, synergique de l'insuline, alors que la sous-maxillaire aurait une action légèrement hyperglycémiante. TAMELA (1952) a extrait de la parotide et des sous-maxillaires une substance la parotidine qui diminuerait la teneur du sang en sucre.

Les investigations des différents auteurs ne donnent pas toujours les mêmes résultats et le rôle respectif de la parotide et de la sous-maxillaire dans l'équilibre glucidique n'est pas clairement défini, la plupart des auteurs ayant étudié des extraits globaux de ces glandes.

De toute façon, la sous-maxillaire intervient déjà dans le métabolisme glucidique par sa fonction exocrine. Il serait intéressant de rechercher si cette fonction est complétée par une sécrétion endocrine.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Parmi les quatre paires de glandes salivaires existant chez la Souris, deux présentent un léger dimorphisme sexuel : la parotide et la rétro-linguale ; une accuse un dimorphisme sexuel très important : la sous-maxillaire. Cette particularité a ouvert la voie à l'étude du conditionnement hormonal de cette glande dont les modalités font l'objet de ce travail.

Notre étude comporte trois parties : la première est consacrée au développement et à la morphologie de la sous-maxillaire ; la deuxième partie à ses réactions aux hormones ; la troisième partie à son activité enzymatique.

1^o *Dans la première partie*, l'étude d'embryons âgés de 12 à 18 jours a montré que la sous-maxillaire se différenciait à partir d'une prolifération de l'épithélium buccal vers le 13^e jour de la vie embryonnaire. Le bourgeon initial se ramifie et se divise en lobules formés d'amas épithéliaux. Ces amas s'organisent en acini, et en canaux excréteurs qui sont bien individualisés à la naissance. Ce n'est que vers le 10^e jour après la naissance qu'apparaît le deuxième élément glandulaire de la sous-maxillaire : les tubes sécréteurs proprement dits. Ils se différencient à partir de ramifications de canaux excréteurs et se placent entre ceux-ci et les acini auxquels ils sont reliés par les canaux de Boll. Les tubes sécréteurs se développent et forment une véritable arborisation (glande tubuleuse) intriquée dans la glande acineuse. La glande tubuleuse prend un grand développement chez les mâles à partir du 20^e jour c'est-à-dire au moment de la puberté. Alors que les tubes sécréteurs restent peu ramifiés, étroits, et avec une faible activité sécrétrice chez les femelles, ils sont très ramifiés, larges et débordent de sécrétion chez les mâles adultes.

L'étude histochimique de cette sécrétion indique qu'elle ne contient ni glycogène, ni cholestérol, ni lipides, ni mucopolysaccharides ou mucoprotéines ; elle donne par contre une réaction fortement positive avec la ninhydrine, ce qui suggère la présence d'amylase.

2° *Dans la seconde partie*, ont été étudiées les influences hormonales qui s'exercent sur la sous-maxillaire. Elles émanent de trois glandes : les gonades mâles, la thyroïde, les surrénales. Ces influences ne s'exercent pas séparément mais simultanément et d'une façon différente dans les deux sexes. Aussi pour déceler le rôle de chacune de ces glandes sur le développement du segment tubuleux, de nombreuses expériences ont été nécessaires. Les gonades, les surrénales, la thyroïde, furent tour à tour enlevées, puis dans une étude ultérieure, les hormones de ces différentes glandes injectées aux animaux opérés. Les résultats obtenus furent les suivants chez les mâles, le segment tubuleux de la sous-maxillaire est conditionné par les hormones testiculaires et thyroïdiennes ; chez les femelles, par les hormones thyroïdiennes et surrénaliennes. Chacune de ces hormones a une influence distincte et on peut résumer ainsi leur action : les premiers stades du développement de la glande tubuleuse sont conditionnés par la thyroïde dans les deux sexes. A cette influence vient s'ajouter chez les mâles, à partir de la puberté, l'action des hormones testiculaires. Celles-ci provoquent un hyperdéveloppement des tubes sécréteurs (caractérisé par leur multiplication et leur élargissement). Cependant, la thyroxine intervient dans les processus de la synthèse de la sécrétion : cette synthèse ne peut se faire chez les animaux privés de leur thyroïde.

Chez les femelles où les hormones testiculaires sont absentes, les tubes sécréteurs restent peu développés. On aurait pu penser que dans ce sexe, seules les hormones thyroïdiennes intervenaient sur la sous-maxillaire.

Il n'en est rien et nous avons montré que la surrénale agissait également : en effet, le segment tubuleux s'atrophie complètement après surrénalectomie. Les injections de cortisone ou d'androstène-dione n'ont pas permis de rétablir le développement normal de ce segment chez l'animal sans surrénales. D'autre part, la thyroxine injectée à la souris surrénalectomisée n'a plus aucune action stimulatrice sur la glande tubuleuse : pour qu'elle agisse sur cette glande il faut lui adjoindre de la cortisone ou de la corticostérone. C'est donc en association obligatoire avec ces hormones que la thyroxine agit sur la sous-maxillaire.

Cette association de la thyroïde et de la surrénale nous a permis de déceler en outre une double corrélation endocrinienne entre ces deux glandes : d'une part la thyroxine ne peut agir sur certains de ces récepteurs (en l'occurrence le segment tubuleux, mais ceci doit être vrai pour d'autres récepteurs) qu'en association avec la cortisone ou la corticostérone, d'autre part, elle provoque une hypertrophie du cortex surrénalien et l'augmentation de la sécrétion des céstéroïdes.

3° *Dans la troisième partie* de ce travail, l'étude de l'activité enzymatique de la sous-maxillaire montre que les réactions morphologiques de

cette glande aux influences hormonales traduisent des réactions physiologiques précises. La sous-maxillaire sécrète de nombreuses enzymes : amylase, protéase, phosphatase, lipase, arginase, etc. Deux de ces enzymes présentent des variations sexuelles : la protéase qui a été étudiée par différents auteurs, et l'amylase que nous avons spécialement étudiée. L'activité amylasique de la salive et de la sous-maxillaire est beaucoup plus intense chez les mâles que chez les femelles. Elle diminue après la castration chez les mâles ; elle augmente chez les femelles et les castrats traités par le propionate de testostérone ou la thyroxine. Ses réactions sont donc absolument superposables à celles du segment tubuleux. Ce qui incite à penser que l'amylase est sécrétée, entre autre, par les cellules de ce segment ; cette hypothèse est renforcée par la réaction de ces cellules à la ninhydrine.

Cette activité amylasique, beaucoup plus importante chez les mâles, doit être en relation avec le métabolisme glucidique. Parmi les nombreux processus physiologiques qui régissent les différences sexuelles de ce métabolisme, le premier paraît donc contrôlé par les diverses glandes endocrines qui dirigent l'activité enzymatique des glandes salivaires.

*Institut Pasteur de Paris, Annexes de l'Institut du Radium,
et de Sannois (Seine-et-Oise).*

BIBLIOGRAPHIE

- ARVY (L.), DEBRAY (Ch.) et GABE (M.). — 1950. — Action de la thiourée sur la glande sous-maxillaire du Rat albinos. *C. R. Soc. Biol.*, **144**, p. 111.
- ARVY (L.) et GABE (M.). — 1950. — Action du rachitisme expérimental sur la glande sous-maxillaire du Rat albinos. *C. R. Acad. des Sciences*, **250**, p. 276. — 1950. — Action du rachitisme expérimental sur la glande sous-maxillaire de la Souris albinos. *C. R. Acad. des Sciences*, **230**, p. 1105. — 1950. — Action de la thyroïdectomie et des injections de thyroxine sur la glande sous-maxillaire de la Souris. *C. R. Acad. des Sciences*, **230**, p. 1611. — 1950. — Action des injections de thyroxine et de folliculine sur la glande sous-maxillaire de la Souris femelle. *C. R. Acad. des Sciences*, **230**, p. 2333.
- ATERMAN (K.). — 1957. — The thyroid adrenal relationship. The effect of cortisone and of thyroid hormone on hepatic necrosis of dietary origin in the Rats. *Endocrinology*, **60**, p. 711.
- AZERAD (E.), REINBERG (A.), GHATA (J.) et LESTRADET (H.). — 1955. — Influence de la thyroïde sur la réponse du cortex surrénal à l'ACTH dans un cas de panhypopituitarisme. *Endocrinologie*, **16**, p. 97.
- BASTENIÉ (P. A.) et ERMANS (A. M.). — 1958. — Effect of cortisone on the action of thyroxine and triiodothyroxine in hypophysectomised Rats. *Endocrinology*, **63**, p. 245.
- BASTENIÉ (P. A.), GEPTS (W.) et LOGNON (R.). — 1950. — Myxœdème hypophysaire. *Semaine des Hôpitaux*, **26**, p. 157.
- BAUMAN (E. J.) et MARINE (D.). — 1945. — Involution of the adrenal cortex in rats fed with thiouracil. *Endocrinology*, **36**, p. 400.
- BENSLEY (R.). — 1908. — Observation on the salivary glands of mammals. *Anat. Rec.*, **2**, p. 105.
- BERNFELD (P.), STAUB (A.) et FISHER (E. H.). — 1947. — Sur les enzymes amylolytiques. Isolement de l' α -amylase du pancréas. *Helv. Chim. Acta.*, **30**, p. 64.
- BERGNER (G. W.) et DEANE (H. W.). — 1948. — Effects of pituitary adrenocorticotrophic hormone on the intact rats with special reference to cytochemical changes in the adrenal cortex. *Endocrinology*, **43**, p. 440.

- BORGHESE (E.). — 1950. — The development *in vitro* of the submaxillary and sublingual glands of *Mus musculus*. *J. of Anat.*, **84**, p. 287. — 1950. — Explanation experiments on the influence of connective tissue capsule on the development of the epithelial part of submandibular gland of *Mus musculus*. *J. of Anat.*, **84**, p. 303.
- BOURNE (G.). — 1943. — The distribution of alkaline phosphatase in various tissues. *Quart. J. Exp. Physiol.*, **32**, p. 1.
- CARTER (S. B.). — 1956. — The influence of sex hormones on the weights of the adrenal gland in rats. *J. Endocrinol.*, **13**, p. 130.
- CAUSSE (R.) et LACASSAGNE (A.). — 1942. — Rapport des formations tubuleuses et acineuses de la glande sous-maxillaire de la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, p. 413. — 1942. — Reconstitution pondérale de la glande sous-maxillaire de la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, p. 493.
- CHAULIN-SERVINIÈRE (J.). — 1942. — Sur les variations de la morphologie cellulaire dans le segment tubuleux de la glande sous-maxillaire de la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **136**, p. 262. — 1942. — Castration et glande sous-maxillaire de la Souris femelle. *C. R. Soc. Biol.*, **136**, p. 335.
- CHESTER (J.). — 1949. — The relationship of the Mouse adrenal cortex to the pituitary. *Endocrinology*, **45**, p. 514.
- DEANE (H. W.). — 1947. — A cytochemical survey of phosphatase in mammalian liver, pancreas and salivary glands. *Am. J. of Anat.*, **80**, p. 321.
- DEANE (H. W.) et GREIF (O.). — 1946. — A morphological and histochemical study of the Rat's adrenal cortex after hypophysectomy, with comments in the liver. *Am. J. of Anat.*, **79**, p. 117. — A cytochemical study adrenal cortex in hypo and hyperthyroidism. *Endocrinology*, **41**, p. 243.
- DEANE (H. W.) et MORSE (A.). — 1943. — The cytological distribution of ascorbic acid in the adrenal cortex of Rats under normal and experimental conditions. *Anat. Rec.*, **1**, p. 127.
- DELOST (P.). — 1953. — Action de la cortisone sur le canal déférent du Campagnol (*Microtus arvalis*) castré et surrénalectomisé. *C. R. Soc. Biol.*, **147**, p. 1580.
- EARTLY (H.) et LEBLOND (C. P.). — 1954. — Identification of the effects of thyroxine mediated by hypophysis. *Endocrinology*, **54**, p. 249.
- EIKE-NESS et BRIZZE (K. R.). — 1958. — Adrenal activity in hypophysectomised Dogs. *Am. J. of Physiol.*, **193**, p. 402.
- EIKE-NESS, NELSON (D. M.) et SAMUELS (L. T.). — 1953. — Méthode de dosage des 17-hydroxy-corticostéroïdes plasmatiques. *J. clin. End. and Met.*, **13**, p. 1280.
- FEYEL-CABANES (Th.). — 1947. — L'action du cholestérol sur la glande tubuleuse de la sous-maxillaire de la Souris mâle castrée. *C. R. Soc. Biol.*, **241**, p. 331. — 1947. — Stéroïdes et sous-maxillaire. *Bull. de l'Assoc. des Anat.*, **51**, p. 178. — 1947. — A propos de la dégranulation d'un segment de la glande tubuleuse de la sous-maxillaire de la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **241**, p. 353.
- FISHER (E. H.) et BERNFELD (P.). — 1948. — L' α -amylase du pancréas de Porc cristallisé. *Helv. Chim. Acta*, **31**, p. 1831.
- FISCHER (E. H.), DUCKERT et BERNFELD (P.). — 1950. — Propriétés de l' α -amylase du pancréas humain. Comparaison avec les autres α -amylases cristallisées. *Helv. Chim. Acta*, **33**, p. 1060.
- GABE (M.). — 1950. — Action de l'hypophysectomie et des injections d'extraits hypophysaires sur la glande sous-maxillaire du Rat albinos. *Arch. d'Anal. Microsc. et de Morph. Exp.*, **39**, p. 15. — 1950. — Action de la thyroxine sur la glande sous-maxillaire du Rat hypophysectomisé. *C. R. Acad. des Sciences*, **230**, p. 1317. — 1955. — Conditionnement hormonal de la morphologie des glandes sous-parotidiennes chez le Rat albinos. *C. R. Soc. Biol.*, **149**, p. 223. — 1956. — Contribution à l'histogénèse des glandes salivaires chez la Souris albinos. *Zeits. f. Zellf.*, **45**, p. 74.
- GARNIER (C.). — 1899. — De quelques détails cytologiques concernant les éléments des glandes salivaires du Rat. *Bibliographie anat.*, **7**, p. 217.
- GORBMAN (A.). — 1947. — Effects of radiotoxic dosages ^{131}I upon thyroid and contiguous tissues in Mice. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, **66**, p. 212. — 1950. — Functional and structural changes consequent to high dosage of radioactive iodine. *J. Clin. Endocr.*, **10**, p. 1177.
- GRAD (B.). — 1943. — Joint action of the thyroxine and testosterone in thyroidectomised castrated albino Rats. *Anat. Rec.*, **103**, p. 458.
- GRAD (B.) et LEBLOND (C. P.). — 1949. — The necessity of testes and thyroid hormones for the maintenance of the serous tubules of the submaxillary glands in the male Rat. *Endocrinology*, **45**, p. 250.
- GROBSTEIN (C. L.). — 1953. — Analysis *in vitro* of the early organization of the

- rudiments of Mouse submandibular gland. *J. Morph.*, **93**, p. 19 et 44. — 1953. — Epithelio-mesenchymal specificity in the morphogenesis of Mouse submandibular rudiments *in vitro*. *J. exp. Zool.*, **124**, p. 383.
- GUILLON (J. V.). — 1954. — Le retentissement de l'insuffisance thyroïdienne sur le cortex surrénal. *Thèse de doctorat en médecine*, Paris.
- HARVEY (H.). — 1952. — Sexual dimorphism of submaxillary glands in Mice in relation to reproductive maturity and sex hormone. *Physiol. Zool.*, **25**, p. 205.
- 1957. — The effect of sex hormones on the amylolytic activity of submaxillary, parotid, and pancreas of laboratory Mouse. *Anat. Rec.*, **128**, p. 560. — 1957. — A comparative study of salivary glands and pancreatic amylolytic activity. *Anat. Rec.*, **128**, p. 560.
- HERRING (P. T.). — 1917. — The effects of thyroid feeding on the weight of the suprarenals and their adrenalin content. *Quart. J. Exp. Physiol.*, **11**, p. 47.
- HOSKINS (R. G.). — 1910. — Thyroid secretion as a factor in adrenal activity. *J. of Am. Med. Assoc.*, **55**, p. 1724. — 1910. — Congenital thyroidism : an experimental study of the thyroid in relation to other organs of internal secretion. *Am. J. of Physiol.*, **26**, p. 426.
- HOWARD (E.). — 1939. — Effects of castration on the seminal vesicles as influenced by age considered in relation to the degree of development of the adrenal X zone. *Am. J. Anat.*, **65**, p. 105. — 1939. — The effect of adrenalectomy on the seminal vesicles and prostate of castrated Mice. *Am. J. Physiol.*, **126**, p. 339. — 1946. — The effect of adrenalectomy on the accessory reproductive glands of Mice castrated for short periods. *Endocrinology.*, **38**, p. 156.
- HOWARD (E.) et ALLEN (J. C.). — 1957. — The retarding influence of adrenalectomy and age on œstradiol connective tissue hyperplasia in seminal vesicles. *Endocrinology*, **60**, p. 785.
- JUNQUEIRA (L. C.), RABINOVITCH (M.) et FAJER (A.). — 1947. — Étude sur le dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire. *Rev. bras. Biol.*, **7**, p. 435.
- JUNQUEIRA (L. C.), RABINOVITCH (M.) et FRANKENTHAL (L.). — 1949. — Biochemical and histochemical observation on the sexual dimorphism of Mice submaxillary glands. *Comp. Physiol.*, **34**, p. 129.
- JUNQUEIRA (L. C.). — 1951. — Cytological, cytochemical and biochemical observations on secreting and resting salivary glands. *Exp. Cell Res.*, **11**, p. 1951.
- KOCHAKIAN (C. D.), ENDAHL (B. R.) et HALL (D. H.). — 1955. — Arginase activity of the salivary glands and its regulation by androgens. *Proc. of the Soc. exp. Biol. and Med.*, **89**, p. 289.
- LACASSAGNE (A.). — 1940. — Dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire chez la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **133**, p. 180. — 1940. — Mesure de l'action des hormones sexuelles sur la glande sous-maxillaire de la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **33**, p. 227. — 1940. — Réaction de la glande sous-maxillaire à l'hormone mâle chez la Souris et le Rat. *C. R. Soc. Biol.*, **133**, p. 529.
- LACASSAGNE (A.) et CHAMORRO (A.). — 1940. — Réaction à la testostérone de la glande sous-maxillaire atrophiée consécutivement à l'hypophysectomie chez la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **134**, p. 223.
- LACASSAGNE (A.) et CAUSSE (R.). — 1941. — Modification des glandes salivaires de la Souris consécutivement à la section de la corde du tympan. *C. R. Soc. Biol.*, **135**, p. 241. — 1941. — Dimorphisme sexuel de la glande rétro-linguale chez la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **135**, p. 525. — 1941. — Production expérimentale de mitoses dans les glandes salivaires de Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **135**, p. 1017.
- LACASSAGNE (A.) et RAYNAUD (A.). — 1937. — Injection de testostérone dans la vésicule séminale du Rat castré pour accroître la sensibilité de ce test biologique à l'hormone mâle. *C. R. Soc. Biol.*, **126**, p. 576.
- LEBLOND (C. P.). — 1950. — Distribution of Periodic acid reactive carbohydrate in the adult Rat. *Am. J. of Anat.*, **86**, p. 1.
- LEBLOND (C. P.) et GRAD (B.). — 1948. — Control of the serous acini of the Rat submaxillary gland by the thyroid hormone. *Anat. Rec.*, **100**, p. 750.
- LEBLOND (C. P.) et HOFF (H. E.). — 1944. — Effect of sulfamides and thiourea derivatives on heart, rate, and organs morphology. *Endocrinology*, **35**, p. 229.
- MARTIN (B. F.). — 1956. — The histochemical distribution of lipase in the alimentary tract and associated glands of laboratory animals. *J. of Anat.*, **90**, p. 440.
- MEYER (K. H.), FISHER (E. H.), STAUB (A.) et BERNFELD (P.). — 1948. — Isolement et cristallisation de l' α -amylase humaine. *Helv. Chim. Acta.*, **31**, p. 2158.
- NILSON (D. H.) et SAMMELS (L. T.). — 1952. — Hydroxycorticostéroïdes plasmatiques. *J. clin. End. and Met.*, **12**, p. 519.

- NORBACK (C. R.) et MONTANA (W.). — 1947. — Histochemical studies of basophilia, lipase, and phosphotases in the mammalian pancreas and salivary glands. *Am. J. of Anat.*, **81**, p. 343.
- PARHON (C. I.), BABES (A.) et PETREA (I.). — 1957. — Endocrinologia glandelor salivare. *Bucarest, Bibliotheca medica*, V.
- PLAGGE (J. C.). — 1938. — The vital importance of the salivary glands to newborn Rats. *Am. J. Physiol.*, **124**, p. 612.
- RANVIER (L.). — 1886. — Étude anatomique des glandes connues sous le nom de sous-maxillaires et sublinguales chez les Mammifères. *Arch. de Physiol.*, **8**, p. 223. — 1888. — Étude du mécanisme de la sécrétion. *J. de Microgr.*, **12**, p. 364 et 389.
- RAYNAUD (A.) et FRILLEY (M.). — 1943. — Technique d'irradiation localisée d'embryons de Souris dans l'utérus au moyen de rayons X. *C. R. Acad. des Sciences*, **217**, p. 54. — 1947. — Destruction au moyen des rayons X des ébauches de l'hypophyse des embryons de Souris au 13^e jour de la vie intra-utérine. *C. R. Acad. des Sciences*, **225**, p. 206. — 1943. — Effet sur l'histogénèse de la région bucco-pharyngienne des embryons de Souris d'une application locale de rayons X sur cette région au 13^e jour de la vie embryonnaire. *C. R. Acad. des Sciences*, **217**, p. 555. — 1947. — Sur le développement du tractus génital des embryons de Souris après la destruction des ébauches de leurs glandes génitales par une irradiation au moyen de rayons X à l'âge de 13 jours. *C. R. Soc. Biol.*, **141**, p. 1134.
- RAYNAUD (J.). — 1943. — Variations avec l'âge de la structure histologique de la glande sous-maxillaire des Souris femelles. *C. R. Soc. Biol.*, **137**, p. 304. — 1943. — Développement embryonnaire des glandes sous-maxillaires et rétro-linguales de la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **137**, p. 717. — 1943. — Glande sous-maxillaire des Souris femelles castrées. *Bull. Soc. Zool. France*. — 1944. — État du développement du segment tubuleux de la glande sous-maxillaire chez la Souris castrée à la naissance. *Ann. Endocrinol.*, **5**, p. 94. — 1947. — État du développement du segment tubuleux des glandes sous-maxillaires de la Souris castrée surrénalectomisée. *Ann. Endocrinol.*, **7**, p. 208. — 1947. — Étude des effets de la castration et de la surrénalectomie après un court délai sur la glande sous-maxillaire des Souris mâles. *Ann. Endocrinol.*, **8**, p. 339. — 1948. — Absence d'effet du cholestérol sur la glande tubuleuse de la sous-maxillaire de la Souris. *C. R. Soc. Biol.*, **142**, p. 1428. — 1950. — Action de la thyroxine sur la glande sous-maxillaire de la Souris castrée. *C. R. Soc. Biol.*, **144**, p. 245. — 1950. — Action locale de la testostérone injectée dans les glandes sous-maxillaires de la Souris. *C. R. Acad. des Sciences*, **230**, p. 2045. — 1952. — Recherches histochimiques sur la nature de la sécrétion des tubes de la glande sous-maxillaire. *C. R. Soc. Biol.*, **146**, p. 1874. — 1953. — Greffes de la glande thyroïde dans la glande sous-maxillaire. *C. R. Soc. Biol.*, **47**, p. 1967. — 1954. — Nouvelles observations concernant les transformations après castration de la glande sous-maxillaire. *C. R. Soc. Biol.*, **148**, p. 1743. — 1954. — Effet de la surrénalectomie associée à la castration sur la structure de la glande sous-maxillaire de la Souris mâle. *C. R. Soc. Biol.*, **149**, p. 1939. — 1955. — Suppression par la surrénalectomie de l'action qu'exerce la thyroxine sur la glande sous-maxillaire des Souris castrées. *C. R. Soc. Biol.*, **149**, p. 896. — 1956. — Action de la thyroxine et des deux hormones surrénaliennes sur la glande sous-maxillaire de la Souris femelle castrée surrénalectomisée. *C. R. Soc. Biol.*, **150**, p. 902. — 1957. — Développement du segment tubuleux de la sous-maxillaire de la Souris castrée et surrénalectomisée sous l'effet de la cortisone associée à la thyroxine. *C. R. Soc. Biol.*, **157**, p. 1081. — 1957. — Action de la thyroxine sur les capsules surrénales de la Souris. *C. R. Acad. des Sciences*, **244**, p. 3169. — 1958. — Augmentation des 17-hydroxycorticoides plasmatiques chez les Souris traitées par la thyroxine. *C. R. Acad. des Sciences*, **246**, p. 2173. — 1958. — Étude chez la Souris des relations existant entre la thyroïde et les capsules surrénales. *Ann. Endocrinol.*, **19**, p. 1174. — 1959. — Action de la thyroïdectomie par iode radioactif ¹³¹I sur la glande sous-maxillaire de la Souris. *C. R. Acad. des Sciences*, **249**, p. 1577.
- RAYNAUD (J.) et RAYNAUD (A.). — 1947. — Observations sur la structure histologique du tractus génital des femelles castrées à la naissance. *Ann. Endocrinol.*, **8**, p. 81.
- RAYNAUD (J.) et REBEYROTTE (P.). — 1949. — Différences de l'activité amylasique de la salive des Souris mâles et des Souris femelles, son conditionnement hormonal. *C. R. Acad. des Sciences*, **228**, p. 433. — 1949. — Effet de la castration sur l'activité amylasique de la salive de la Souris mâle. *C. R. Acad. des Sciences*, **228**, p. 1061. — 1949. — Différence de l'activité amylasique de la glande sous-maxillaire des

- Souris mâles et femelles, conditionnement de cette activité par les hormones androgènes. *C. R. Acad. des Sciences*, **229**, p. 84. — 1950. — Étude de l'activité amylasique des glandes salivaires des Souris et des Rats. *C. R. Soc. Biol.*, **144**, p. 636.
- RAYNAUD (J.) et SOULAIRAC (A.). — 1949. — Répartition histochimique de l'activité phosphatasique de la glande sous-maxillaire de la Souris. *Ann. d'Endocrinol.*, **9**, p. 168.
- SHAHER (W. G.), CLARK (P. G.) et MUHLER (J. C.). — 1956. — The inhibition of hypophysectomised induced changes in the Rat submaxillary glands. *Endocrinology*, **59**, p. 517.
- SNELL (K. S.) et GARETT (J. R.). — 1958. — The effect of parot-ganglionectomy on the histochemical appearance of cholinesterase in the nerves supplying the submandibular and sublingual salivary glands of the Rat. *Zeits. f. Zellf.*, **48**, p. 201.
- SREEBNY (L. M.). — 1954. — The effect of age and hypophysectomy on the morphology and proteolytic activity of the submaxillary gland in male and female albino Rats. *Thèse Chicago*.
- SREEBNY (L. M.), MEYER (L.) et BACHEM (E.). — 1955. — Characteristics of a proteolytic enzyme in the submaxillary and sublingual glands of the albino Rat. *J. of dent. Res.*, **34**, p. 915.
- SREEBNY (L. M.), MEYER (J.), BACHEM (E.) et WEISSMANN (J.). — 1955. — Postnatal changes in proteolytic activity and in the morphology of the submaxillary gland in male and female albino Rat. *Growth*, **19**, p. 57. — 1957. — Restoration of enzymatic activity in the submaxillary gland of the hypophysectomised albino Rat. *Endocrinology*, **60**, p. 200.
- STORMONT (E.). — 1932. — The salivary glands, in *Cytology*, ed. Cowdry, New York.
- SCOW (R. O.). — 1954. — Effect of thyroxine on the weight and composition of muscle and other tissues in young hypophysectomised Rats. *Endocrinology*, **55**, p. 344.
- TAMEDA (K.). — 1952. — Studies of the salivary gland hormones. *Folia endocr. japonica*, **9-10**, p. 285.
- TRONCHETTI (F.), MUCIO (G.) et ROMANELLI (R.). — 1957. — Influence de pulpes stimulines hypophysaires sur l'excrétion urinaire de substances douées d'action aldostéronique. *Endocrinologie*, **18**, p. 658.
- TUPA (A.). — 1926. — Recherches sur les processus cytologiques dans la glande sous-maxillaire du Rat et de la Souris. *Bull. d'Hist. appl.*, **3**, p. 293.
- VALERI (V.). — 1954. — Action de la testostérone sur le volume nucléaire de la glande sous-maxillaire de la Souris. *C. R. Acad. des Sciences*, **238**, p. 1613.
- VERNE (J.). — 1952. — Les critères histochimiques de l'activité fonctionnelle de la cortico-surrénale des Mammifères. *Arch. d'Anat., d'Hist. et d'Embr.*, **24**, p. 437.
- WALLACK (D. P.) et REINEKE (E. P.). — 1949. — The effect of varying levels of thyroidal stimulation on the ascorbic content of the adrenal cortex. *Endocrinology*, **45**, p. 75.
- WAYNE (B. C.) et HOLLANDER (L. P.). — 1957. — Plasma testosterone studies in normal Mice. *Endocrinology*, **61**, p. 652.
- WEXLER (B. C.) et RINFRET (A. F.). — 1955. — Histochemical observations in the zona glomerulosa of the Rat adrenal cortex following corticotrophin preparation. *Endocrinology*, **57**, p. 692.

EXPLICATIONS DES PLANCHES

PLANCHE I

Photographies des glandes salivaires d'une Souris mâle adulte (gr. 2).

Fig. 1. — Glandes salivaires *in situ*.

Fig. 2. — Glandes salivaires après prélèvement. S. M. = sous-maxillaire, R. L. = rétro-linguale, S. P. = sous-parotidienne, P. = parotide.

PLANCHE II

Microphotographies de sections histologiques des différentes glandes salivaires, chez une Souris femelle adulte (gr. 280).

Fig. 1. — Sous-maxillaire.

Fig. 2. — Rétro-linguale.

Fig. 3. — Parotide.

Fig. 4. — Sous-parotidienne.

PLANCHE III

Fig. 1 et 2. — Sections histologiques des glandes sous-maxillaires (gr. 280).

Fig. 1. — Souris mâle âgée de 5 jours. Les tubes sécréteurs ne sont pas encore organisés.

Fig. 2. — Souris mâle âgée de 15 jours, les tubes sécréteurs sont bien différenciés.

Fig. 3. — Tubes sécréteurs d'une Souris femelle âgée de 20 jours (gr. 630), ramifications des tubes et mitoses dans leurs parois.

Fig. 4. — Tubes sécréteurs d'une Souris mâle âgée de 20 jours (gr. 630), apparition d'une aire claire dans le protoplasme apical des cellules.

PLANCHE IV

Sections histologiques de sous-maxillaires de Souris (gr. 280).

Fig. 1. — Femelle âgée de 30 jours.

Fig. 2. — Mâle âgé de 30 jours. Les tubes sécréteurs sont déjà plus développés que chez la femelle, et une bande ergatoplasmique basale apparaît dans leurs cellules.

Fig. 3. — Femelle âgée de 40 jours.

Fig. 4. — Mâle âgé de 40 jours. Le dimorphisme sexuel est déjà très important.

PLANCHE V

Sections histologiques de sous-maxillaires (gr. 140) et des tubes sécréteurs (gr. 630) de Souris mâles et femelles adultes.

Fig. 1 et 3. — Femelle.

Fig. 2 et 4. — Mâle.

Ici le dimorphisme sexuel est complètement réalisé. Les tubes sécréteurs sont plus nombreux et plus larges chez les mâles et leurs cellules ont une plus grande activité sécrétrice.

PLANCHE VI

Sections histologiques de sous-maxillaires de Souris (gr. 280).

Fig. 1. — Femelle normale.

Fig. 2. — Femelle gestante, tubes sécréteurs larges et nombreux, mais peu de sécrétion.

Fig. 3. — Femelle âgée, granulations abondantes dans les cellules tubuleuses.

PLANCHE VII

Sections histologiques de sous-maxillaires de Souris.

Fig. 1. — Femelle castrée à la naissance.

Fig. 2. — Mâle castré à la naissance.

Fig. 3. — Femelle castrée depuis 1 mois. La sous-maxillaire n'a pas subi de modifications.

Fig. 4. — Femelle castrée depuis 3 mois. Les tubes sécréteurs se sont développés.

PLANCHE VIII

Sections histologiques de sous-maxillaires et de tubes sécréteurs (gr. 680) de Souris mâles castrés depuis 1 mois et depuis 3 mois.

Fig. 1 et 2. — Mâle castré depuis 1 mois. Glande tubuleuse regressée.

Fig. 3 et 4. — Mâle castré depuis 3 mois, développement et activité sécrétrice du segment tubuleux.

PLANCHE IX

Fig. 1 et 2. — Sections histologiques de tubes sécréteurs de Souris femelles traitées par le propionate de testostérone (gr. 680).

Fig. 1. — Femelle ayant reçu 3 milligrammes d'hormone et sacrifiée 3 jours après l'injection, ribonucléines à la base des cellules.

Fig. 2. — Femelle ayant reçu 5 milligrammes d'hormone en injections répétées, granulations aussi abondantes que chez un mâle normal.

Fig. 3. — Tubes sécréteurs au voisinage de la goutte de solution huileuse de propionate de testostérone injecté dans la sous-maxillaire (gr. 280), ribonucléines à la base des cellules.

Fig. 4. — Tubes sécréteurs de la même glande mais loin du point d'injections (gr. 280).

PLANCHE X

Sections histologiques de sous-maxillaires de Souris mâles castrés, traitées par le propionate de testostérone, et témoin (gr. 280).

Fig. 1. — Mâle castré témoin.

Fig. 2. — Mâle castré ayant reçu une injection de 5 milligrammes de testostérone et sacrifié 5 jours après, ergatoplasme basal dans les cellules tubuleuses.

Fig. 3. — Mâle castré ayant reçu une injection de 10 milligrammes de testostérone et sacrifié 10 jours après, granulations abondantes dans les cellules.

PLANCHE XI

Sections histologiques de sous-maxillaires (gr. 390) et de tubes sécréteurs (gr. 680) de Souris mâles et castrés-surrénalectomisés.

Fig. 1 et 3. — Mâle castré-surrénalectomisé.

Fig. 2 et 4. — Mâle castré.

Alors que chez les Souris castrées les tubes sécréteurs présentent encore une certaine activité, chez les castrés-surrénalectomisés, ils sont tout à fait regressés et dépourvus de toute activité sécrétive.

PLANCHE XII

Sections histologiques de sous-maxillaires de Souris femelles traitées pendant 15 jours par différentes hormones (gr. 250).

Fig. 1. — Femelle traitée par l'œstrodol (dose totale 210 milligrammes), pas de modification.

Fig. 2. — Femelle traitée par le progestérone (dose totale 28 milligrammes), léger développement des tubes sécréteurs.

Fig. 3. — Femelle traitée par la cortisone (dose totale 6,5 mg.) hypertrophie de la glande acineuse.

Fig. 4. — Femelle traitée par l'androstène dione (dose totale 4,5 mg.), nette stimulation du segment tubuleux.

PLANCHE XIII

Fig. 1. — Clitoris de Souris femelle castrée (gr. 140).

Fig. 2. — Clitoris de Souris femelle castrée ayant reçu 4,5 mg. d'androstène dione (gr. 140). Le repli clitoris est clivé et présente des couches cornées.

Fig. 3, 4, 5, 6. — Vésicules séminales de mâles castrés traités par différentes hormones et témoins (gr. 140).

Fig. 3. — Mâle castré témoin.

Fig. 4. — Mâle castré traité par l'œstradiol : épaississement du tissu conjonctif.

Fig. 5. — Mâle castré traité par la cortisone : légère stimulation des cellules glandulaires.

Fig. 6. — Mâle castré traité par 6 milligrammes d'androstènedione. Forte stimulation de l'épithélium glandulaire et sécrétion abondante.

PLANCHE XIV

Fig. 1 et 2. — Sections histologiques de thyroïde de Souris (gr. 140).

Fig. 1. — Thyroïde normale.

Fig. 2. — Thyroïde détruite par l'iode radioactif.

Fig. 3 et 4. — Sections histologiques de sous-maxillaires de Souris femelles et mâles thyroïdectomisés (gr. 280).

Fig. 3. — Femelle, régression complète du segment tubuleux.

Fig. 4. — Mâle, tubes sécréteurs nombreux et larges mais dépourvus de sécrétion.

Fig. 5 et 6. — Sections histologiques de sous-maxillaires de Souris femelles thyroïdectomisées traitées par différentes hormones.

Fig. 5. — Femelle traitée par le dipropionate de testostérone, glande tubuleuse bien développée mais sans activité sécrétrice.

Fig. 6. — Femelle traitée à la fois par le dipropionate de testostérone et par la thyroxine. Ces deux hormones ont provoqué un développement complet du segment tubuleux.

PLANCHE XV

Sections histologiques de sous-maxillaires de Souris femelles traitées pendant 15 jours par la thyroxine et par l'œstradiol (gr. 280).

Fig. 1. — Femelle ayant reçu une dose quotidienne de 5 µg. de thyroxine.

Fig. 2. — Femelle ayant reçu une dose quotidienne de 10 µg. de thyroxine.

Fig. 3. — Femelle ayant reçu une dose quotidienne de 10 µg. de thyroxine et de 100 µg. d'œstradiol.

Les tubes sécréteurs sont aussi développés chez les femelles traitées à la fois par la thyroxine et l'œstradiol, que chez les femelles traitées par la thyroxine seule.

PLANCHE XVI

Sections histologiques de sous-maxillaires de jeunes Souris femelles de 8 grammes, traitées par le stilbœstrol ou par le stilbœstrol et thyroxine (gr. 280).

Fig. 1. — Femelle normale témoin.

Fig. 2. — Femelle ayant reçu une injection de 500 µg. de stilbœstrol et sacrifiée

48 heures après. Hypertrophie de la glande acineuse, atrophie marquée des tubes sécréteurs.

Fig. 3. — Femelle ayant reçu à la fois 500 μ g. de stilbœstiol et 200 μ g. de thyroxine, sacrifiée 48 heures après; les tubes sécréteurs ont le même développement que chez la femelle témoin.

PLANCHE XVII

Sections histologiques de sous-maxillaires (gr. 280).

Fig. 1. — Femelle ayant reçu une dose quotidienne de 10 μ g. de thyroxine pendant 15 jours, le segment tubuleux est très stimulé.

Fig. 2. — Femelle castrée-surrénalectomisée traitée par la même dose de thyroxine et pendant le même délai. En l'absence des surrénales, la thyroxine n'a eu aucune action stimulatrice sur le segment tubuleux.

Fig. 3. — Femelle castrée surrénalectomisée ayant reçu une dose quotidienne de 10 μ g. thyroxine pendant 15 jours et une dose totale de 10 mg. de cortisone, le développement du segment tubuleux est identique à celui obtenu avec la thyroxine seule chez la Souris simplement castrée.

PLANCHE XVIII

Sections histologiques de surrénales de Souris normales et de Souris traitées par la thyroxine, après coloration des lipides par le Soudan (gr. 223).

Fig. 1 et 3. — Souris normale, les lipides sont répartis dans la zone externe de la fasciculée.

Fig. 2 et 4. — Souris traitée par la thyroxine, les lipides sont répartis en deux zones distinctes dans la fasciculée, une zone externe et une zone interne.

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Virus à inclusions nucléaires des glandes salivaires.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 10 février 1960.

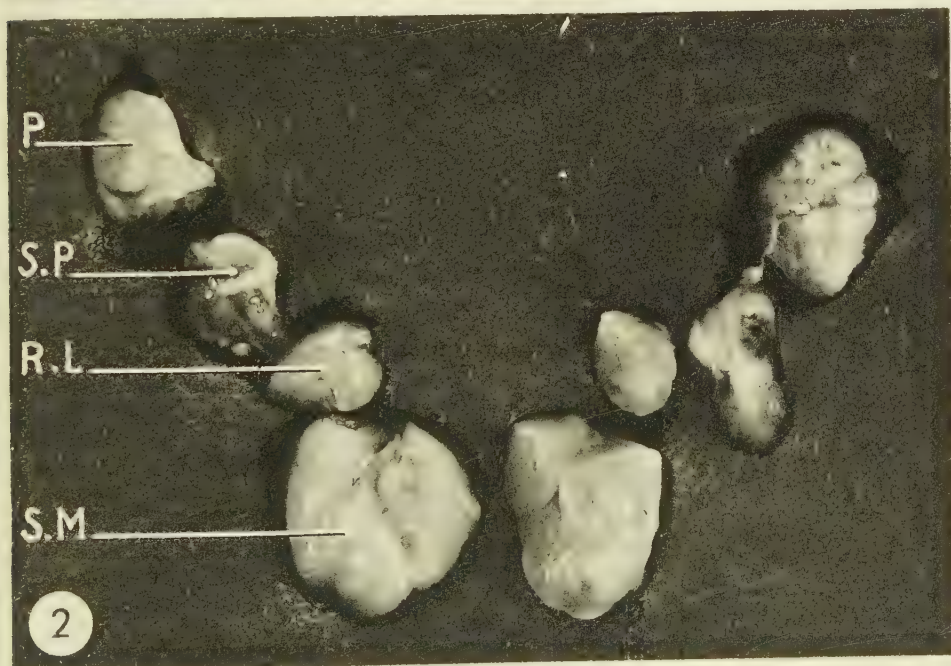
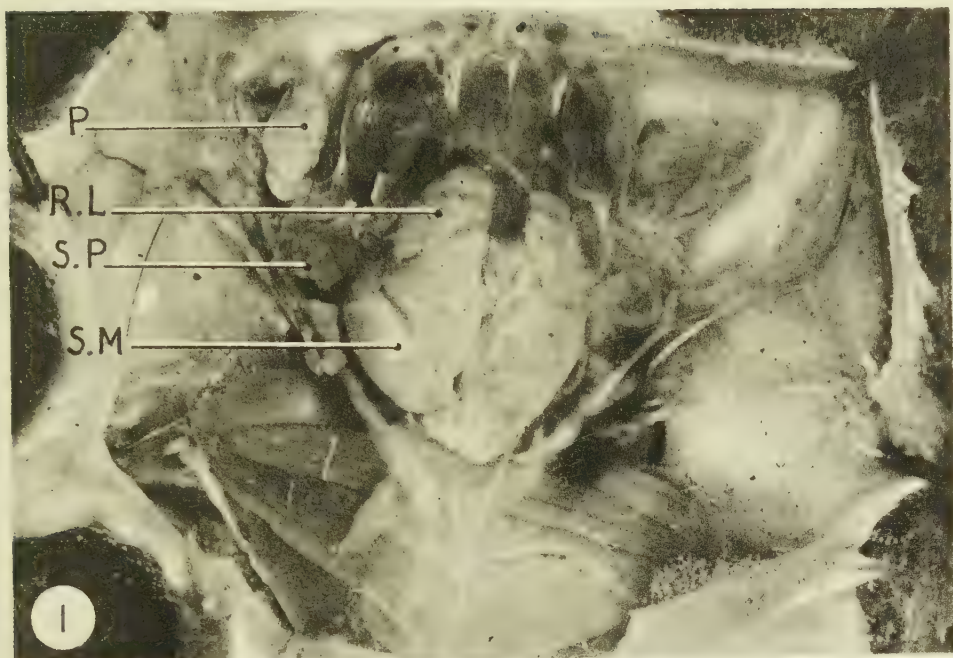
Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

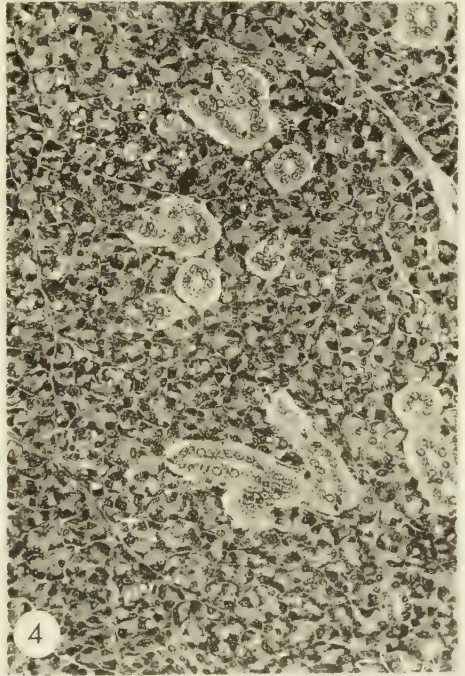
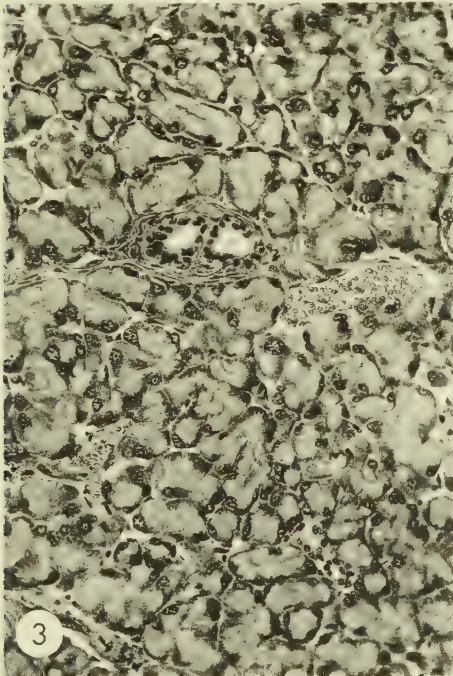
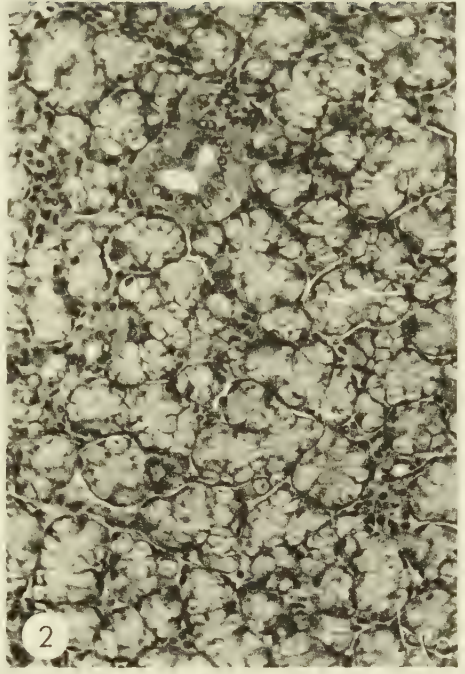
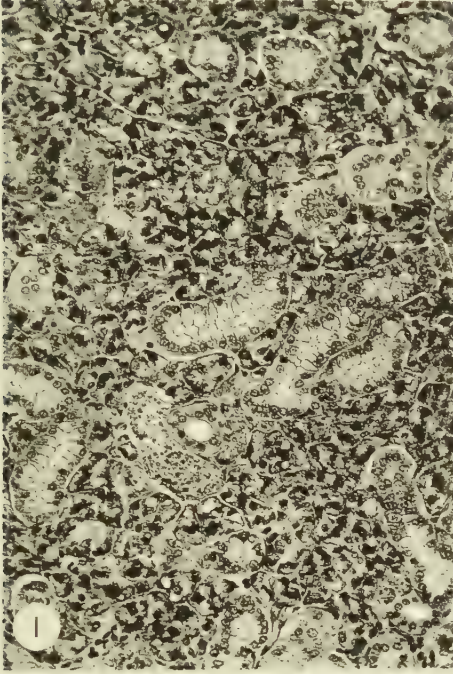
Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.



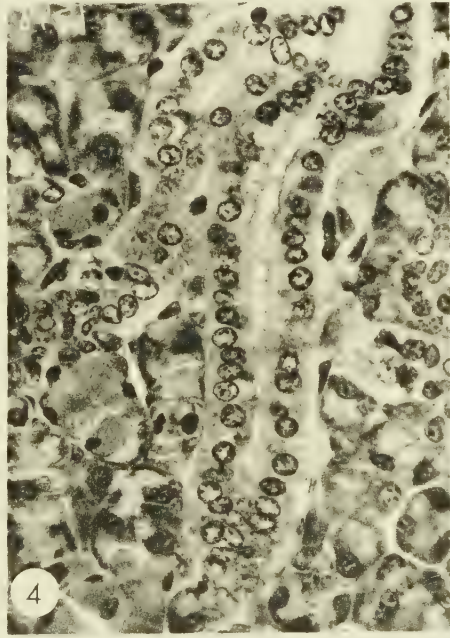
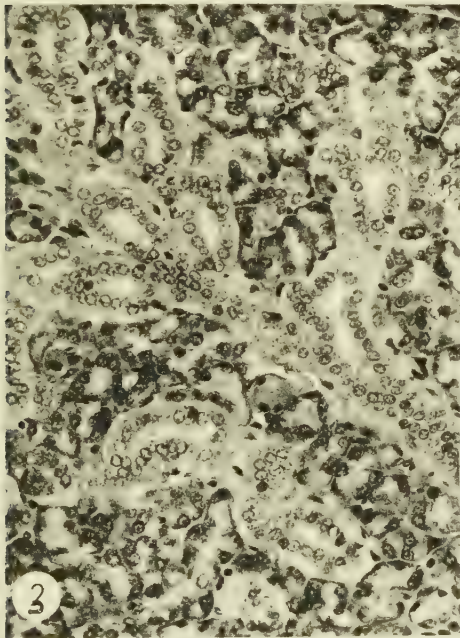
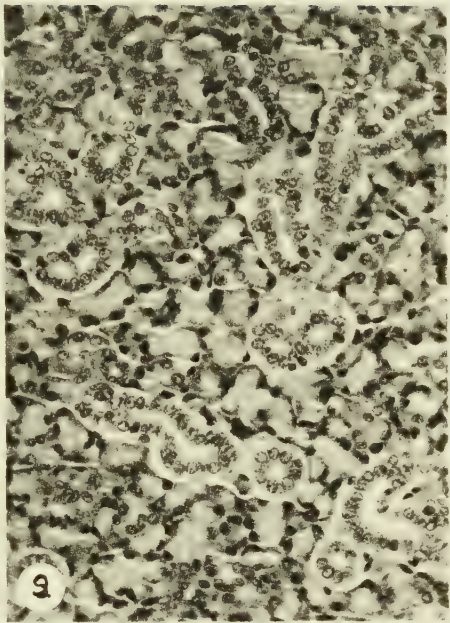
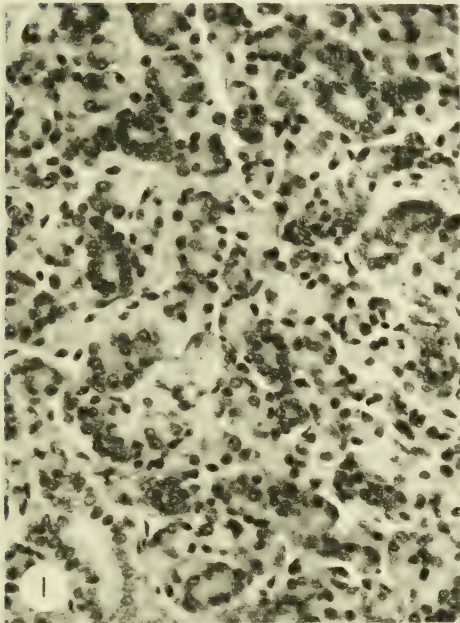
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



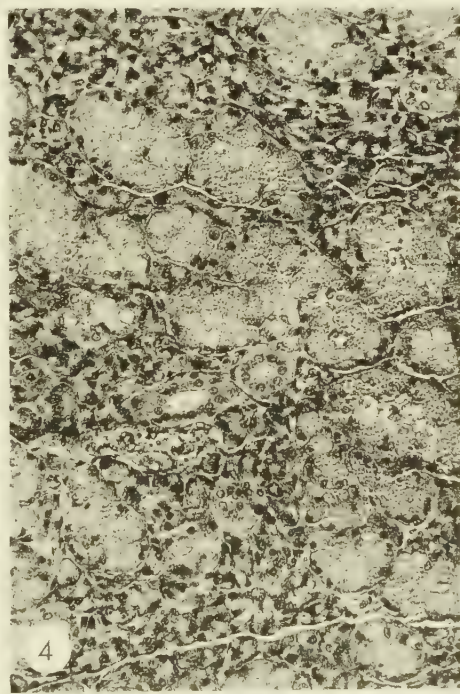
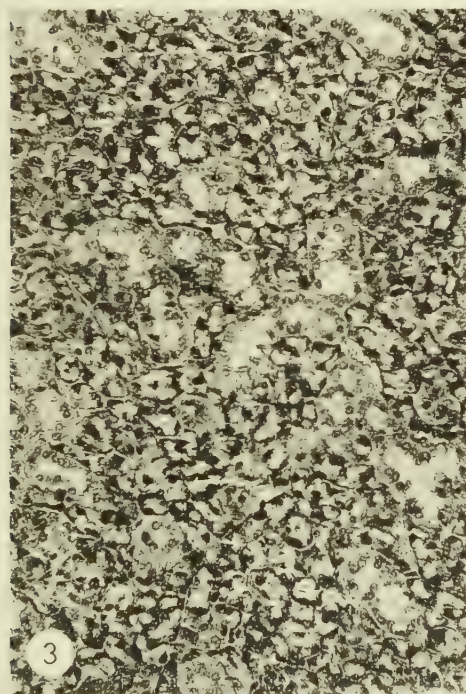
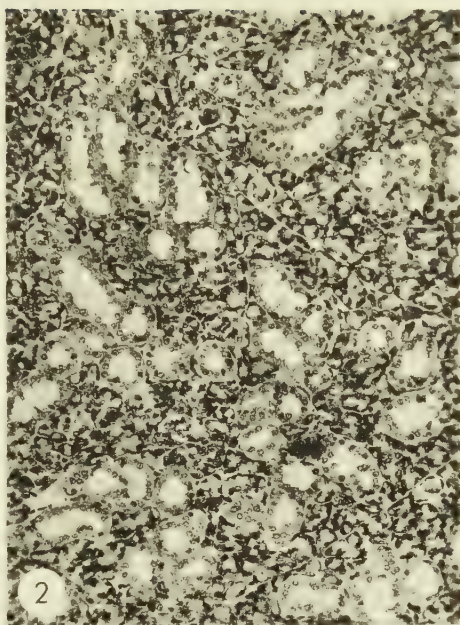
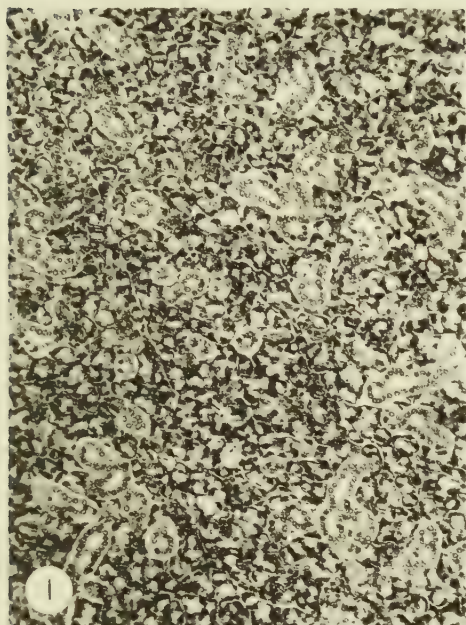
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



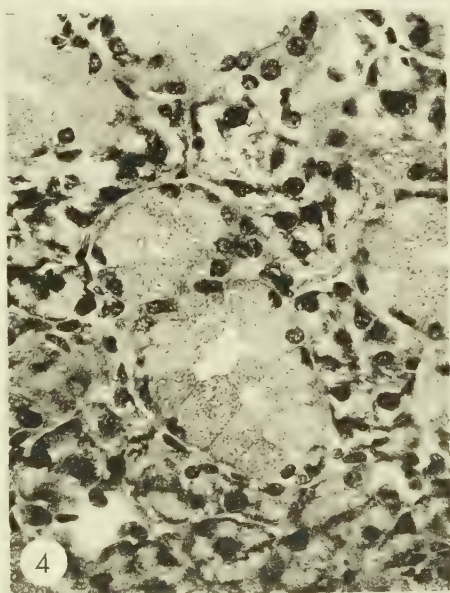
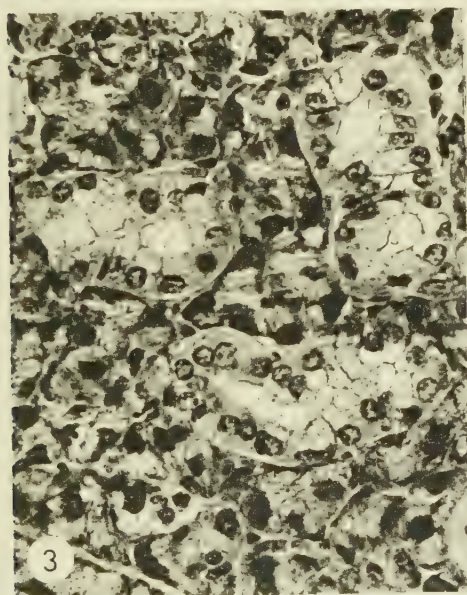
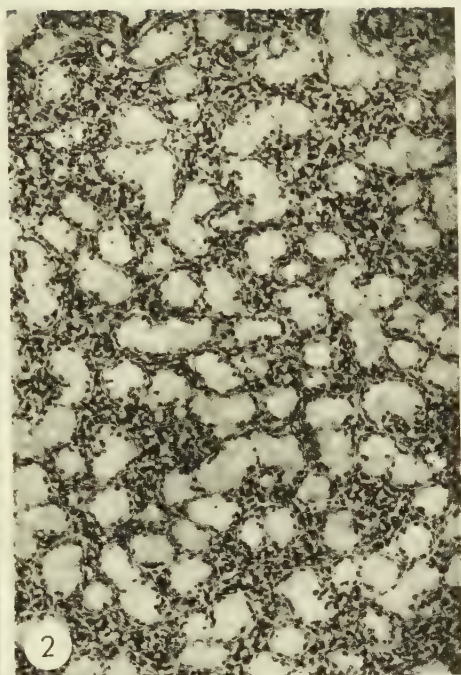
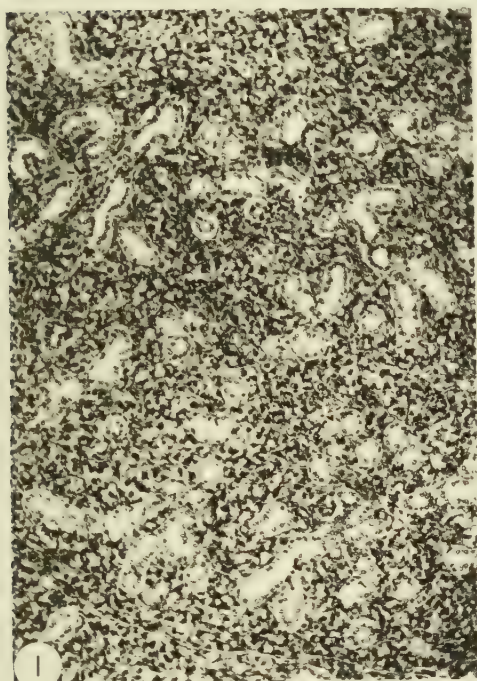
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



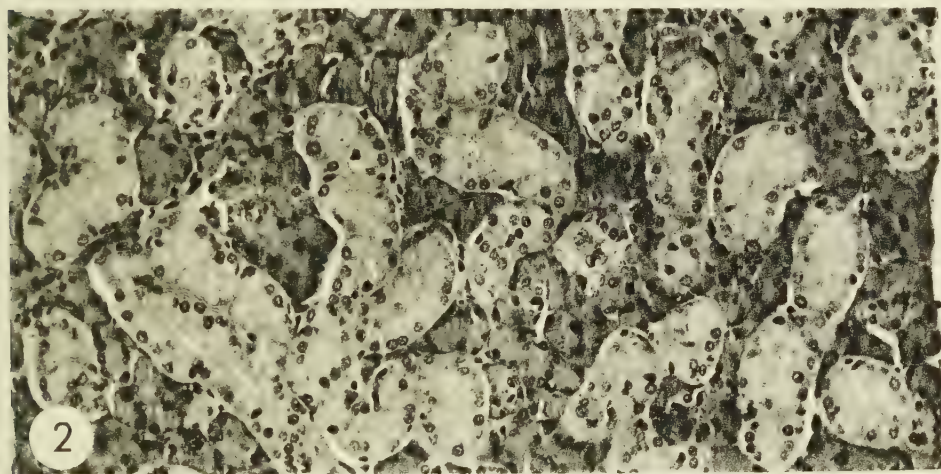
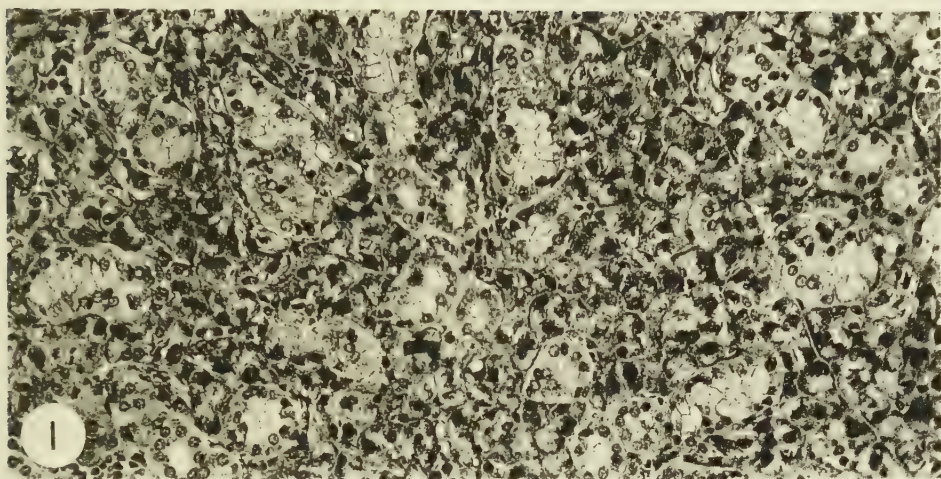
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



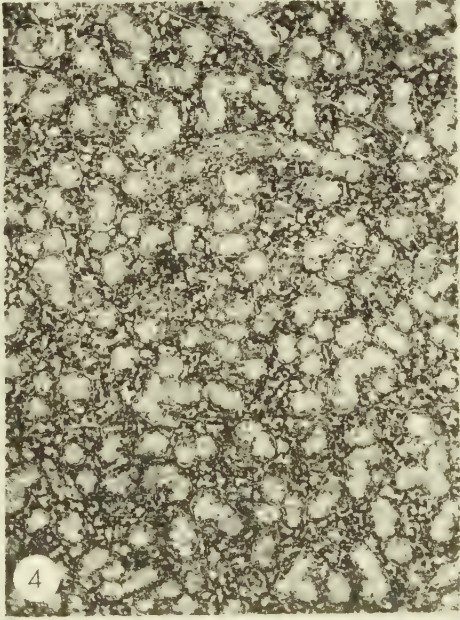
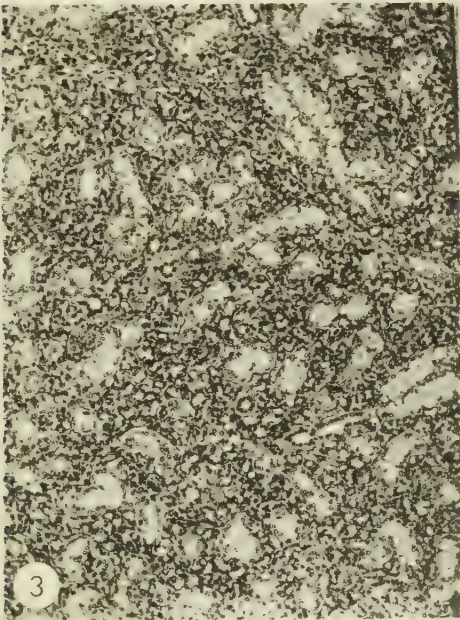
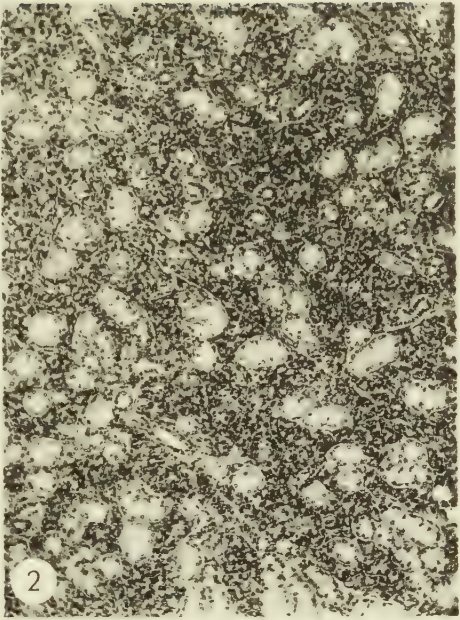
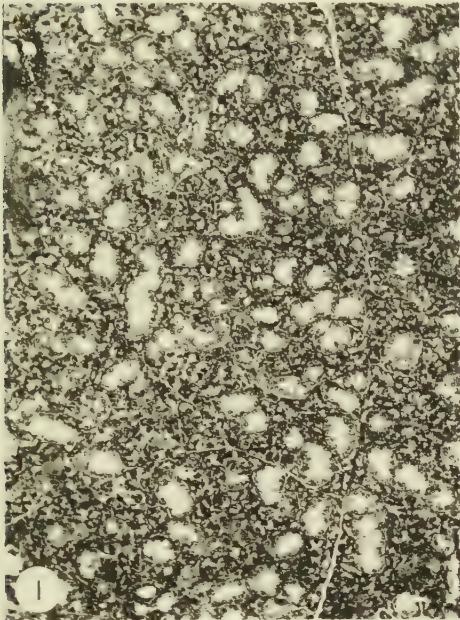
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



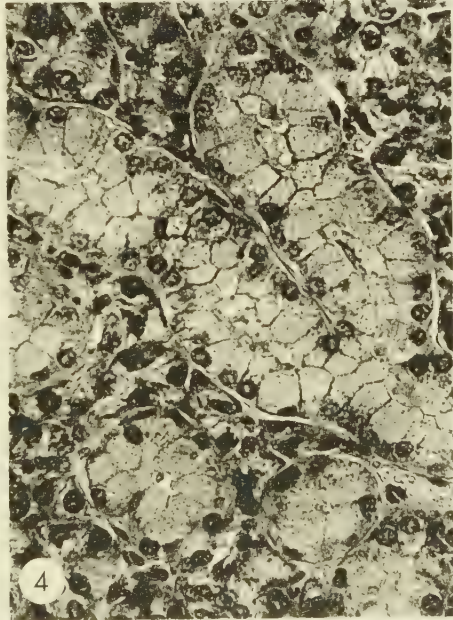
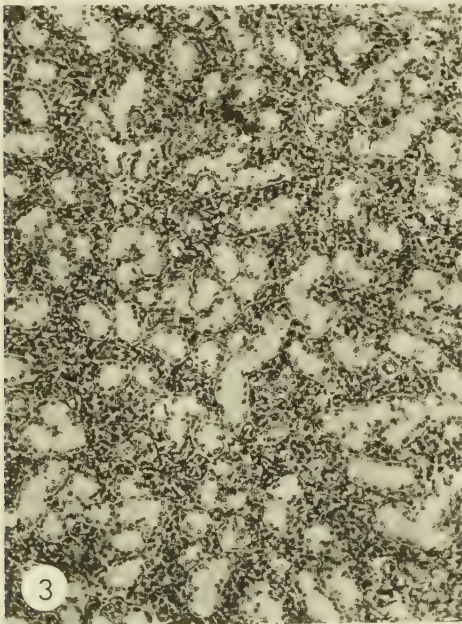
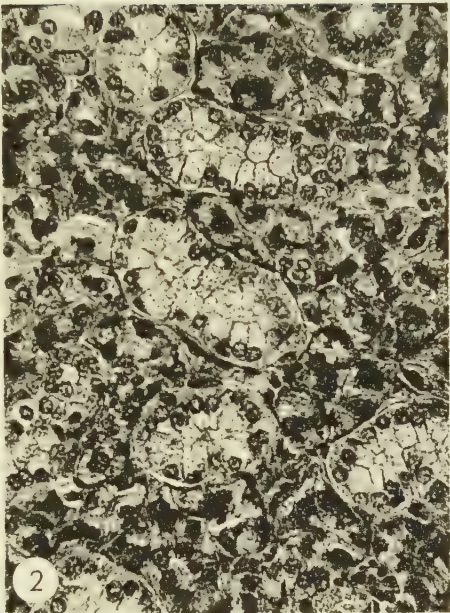
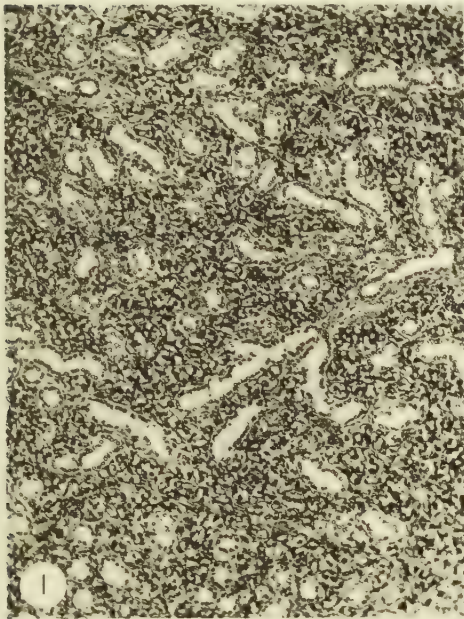
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



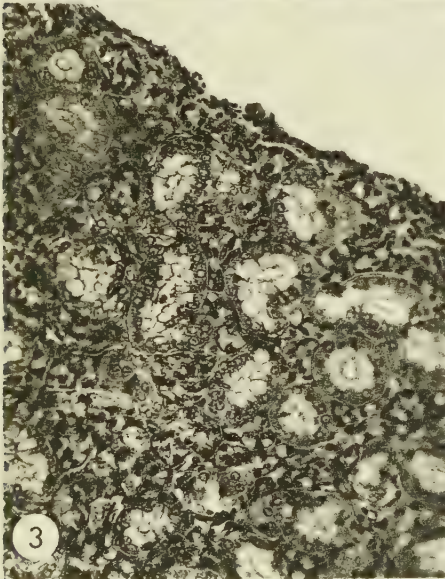
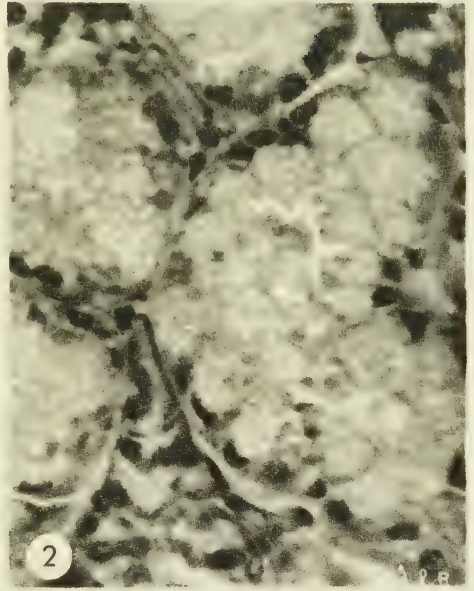
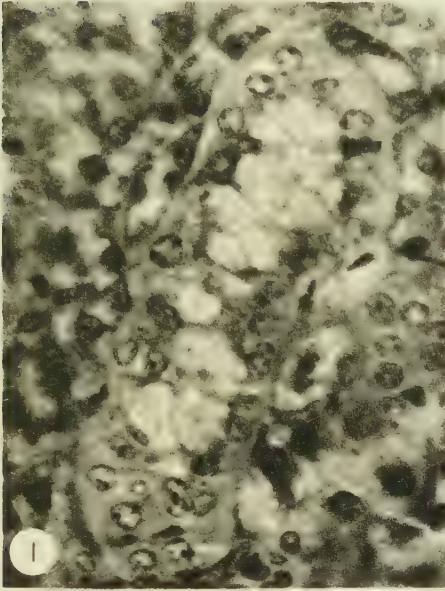
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



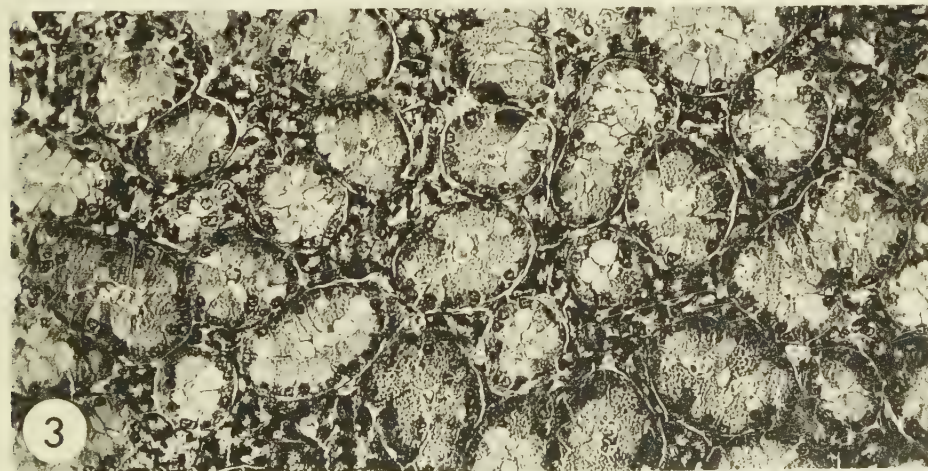
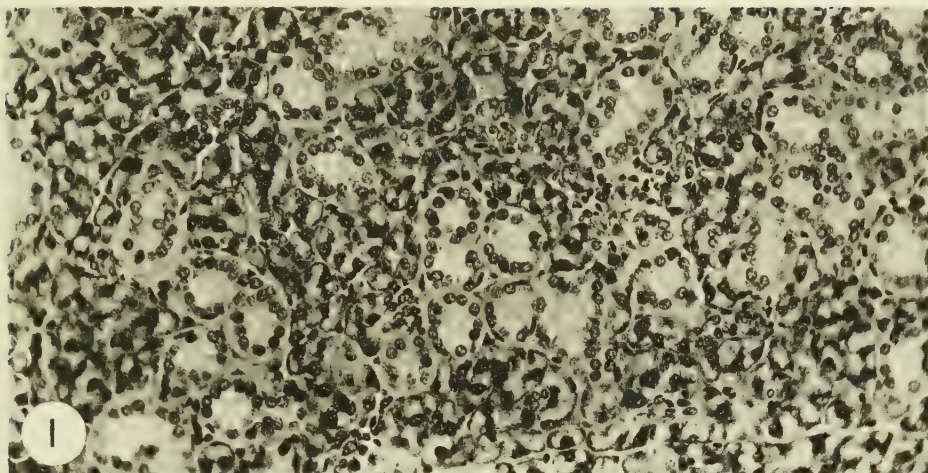
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



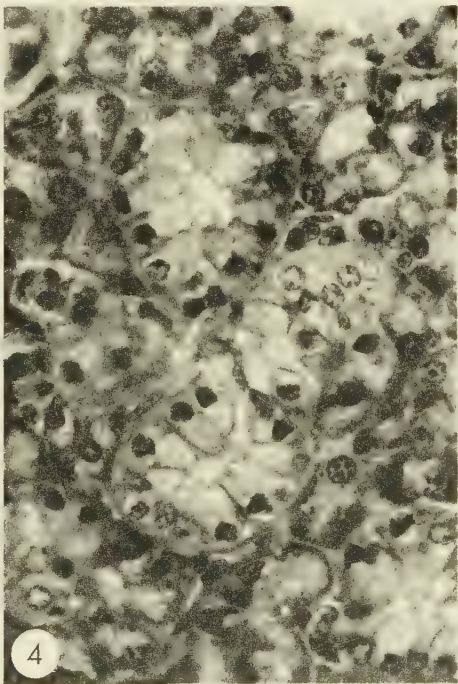
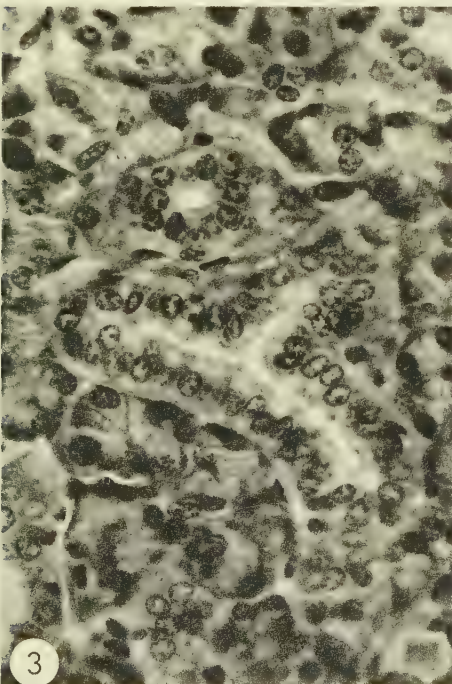
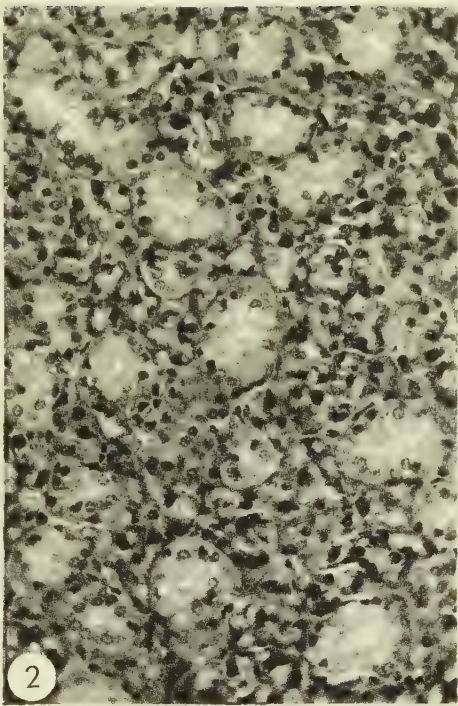
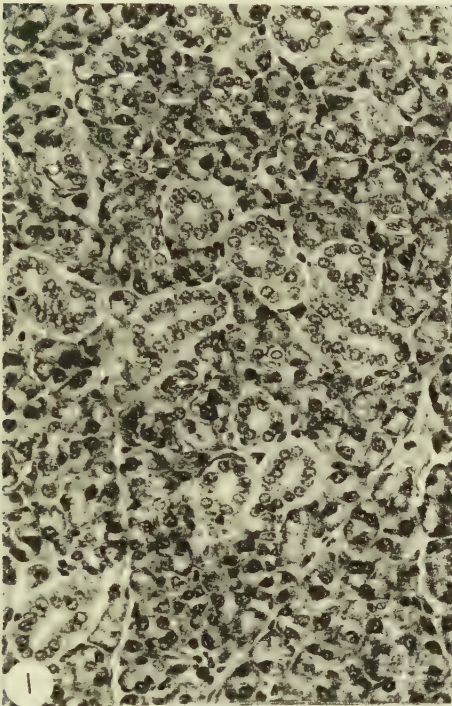
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



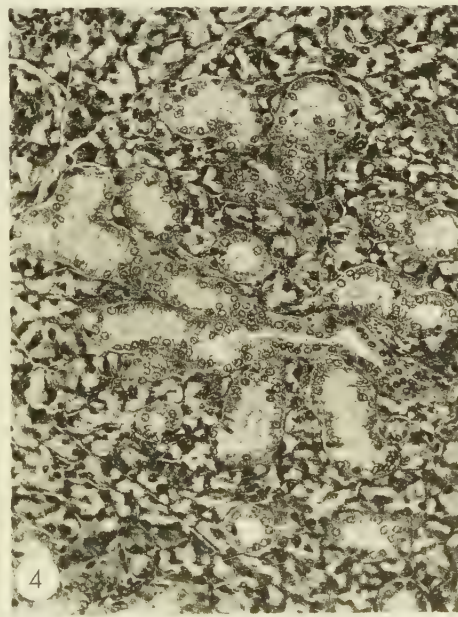
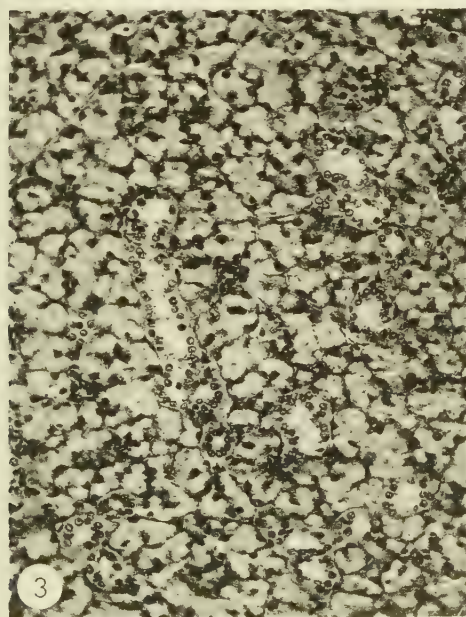
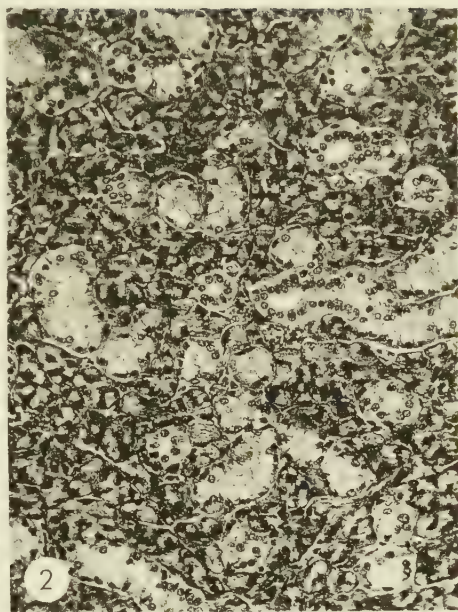
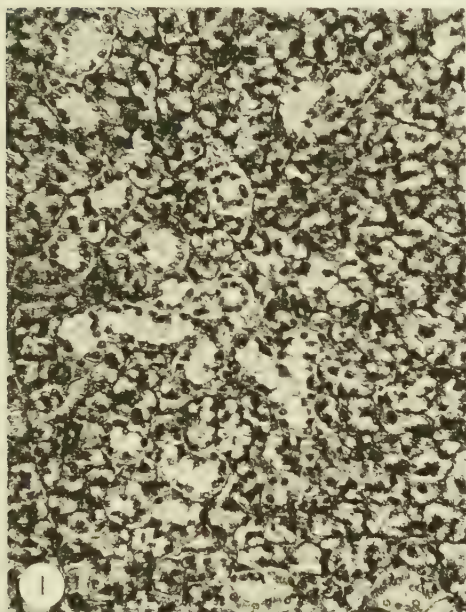
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



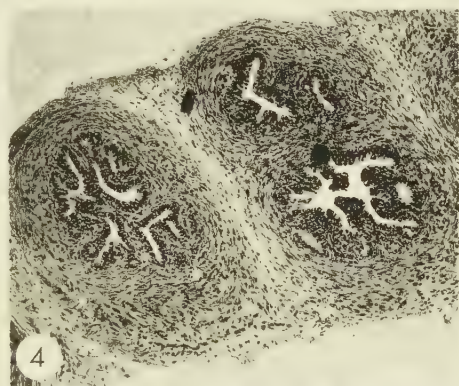
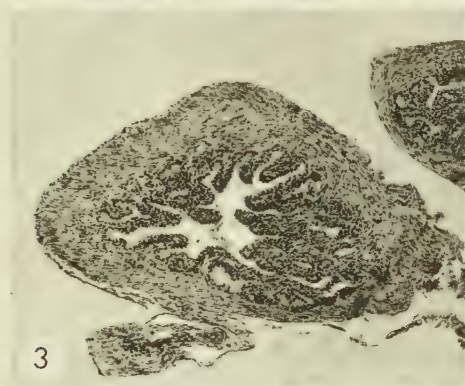
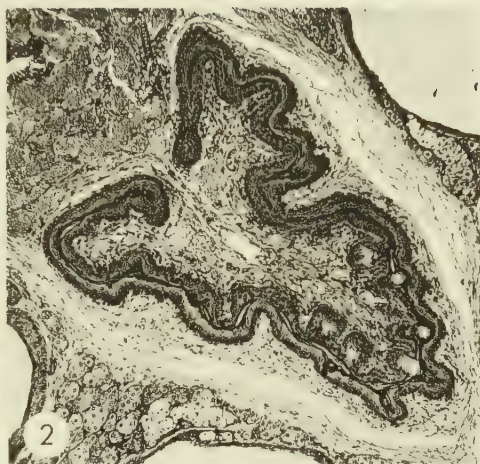
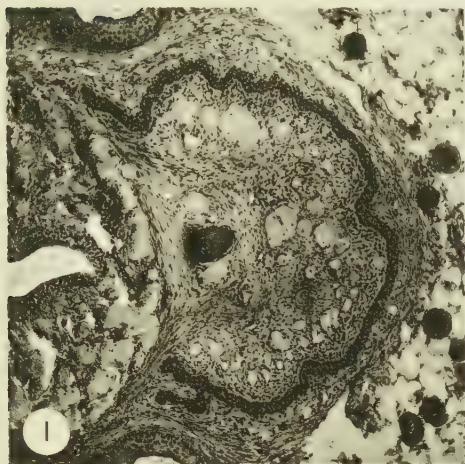
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



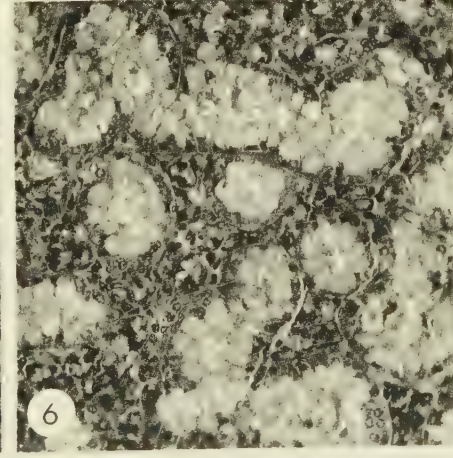
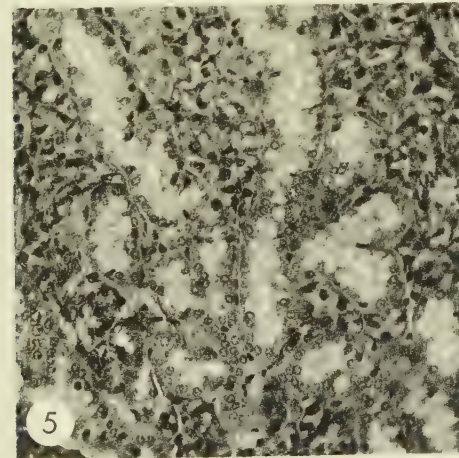
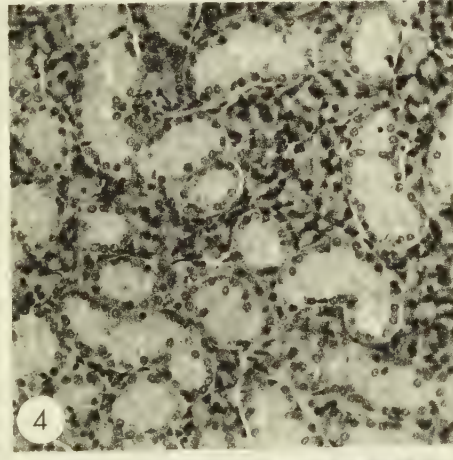
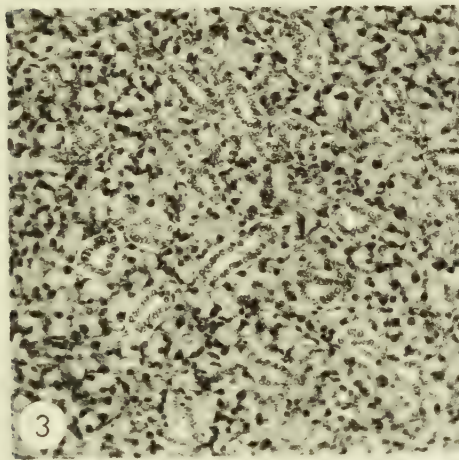
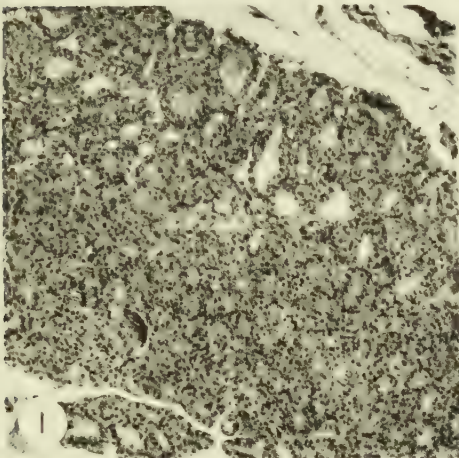
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



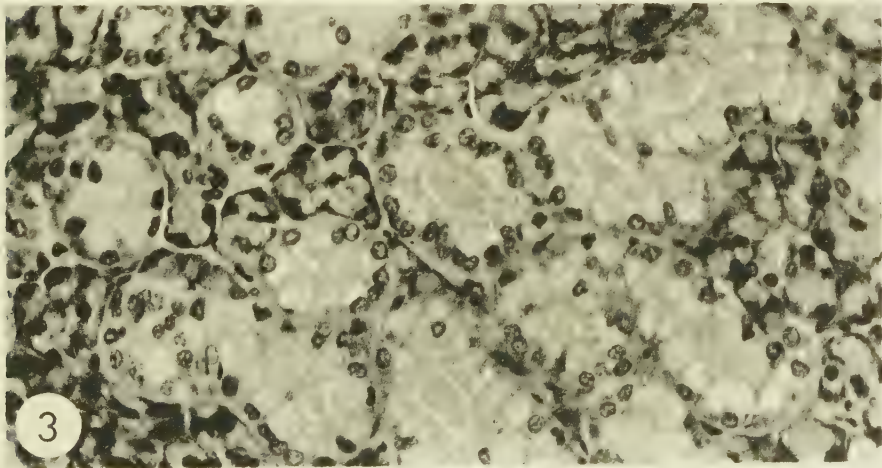
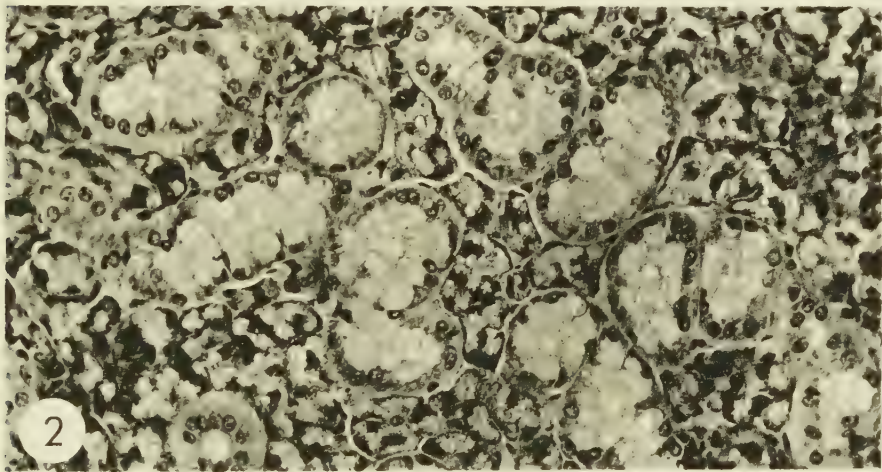
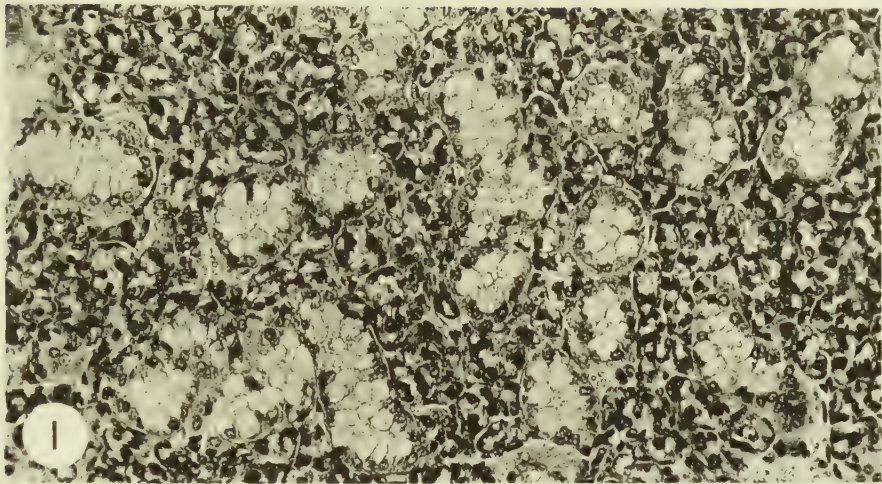
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



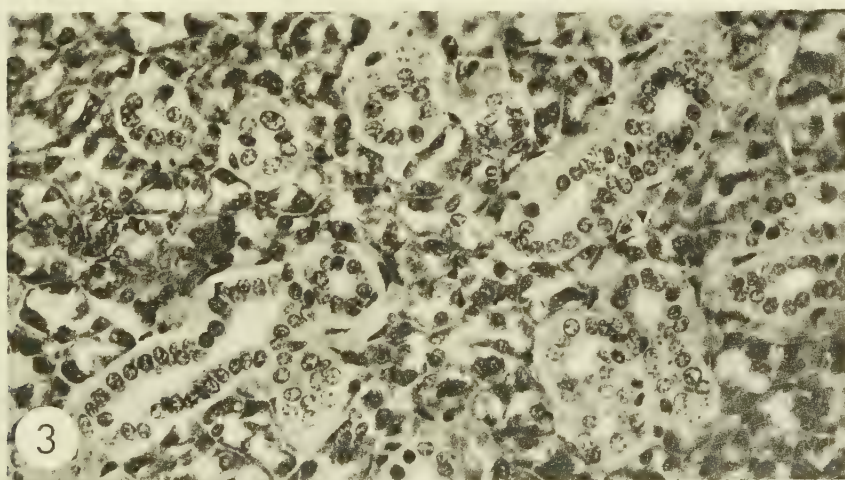
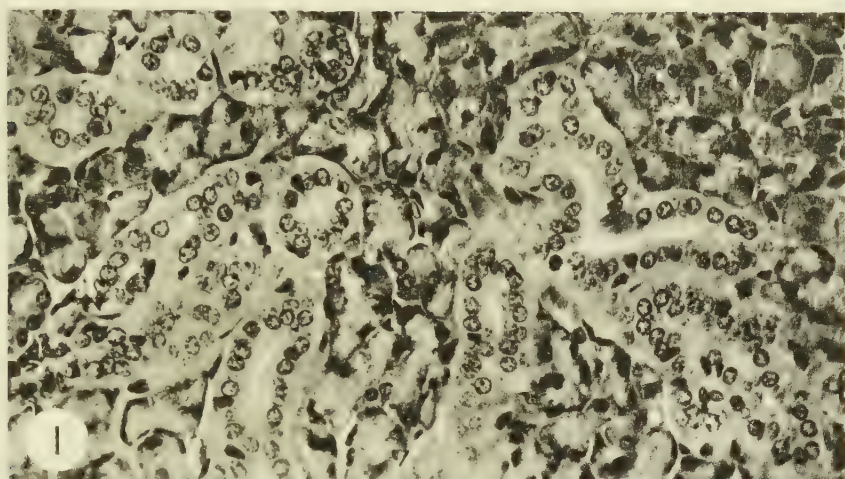
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



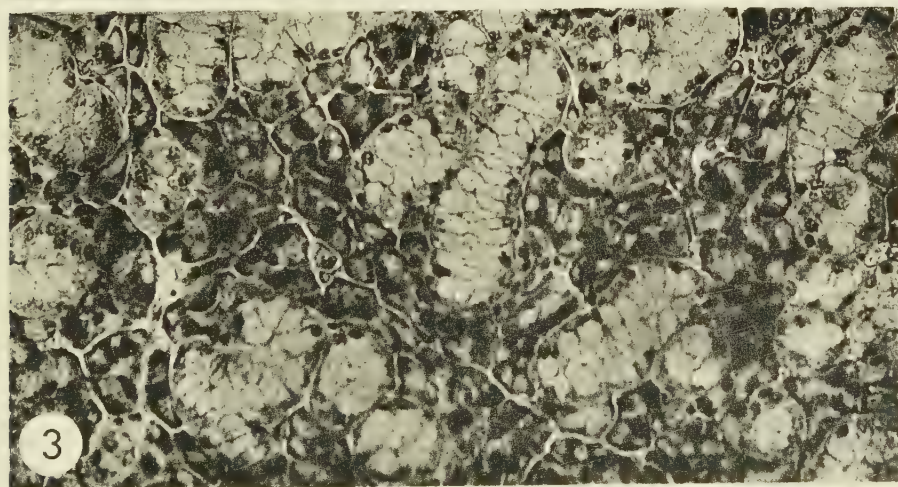
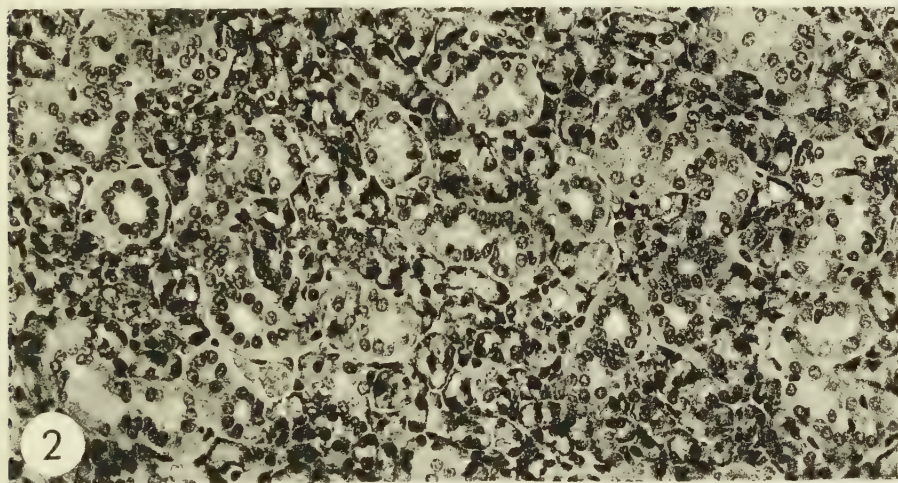
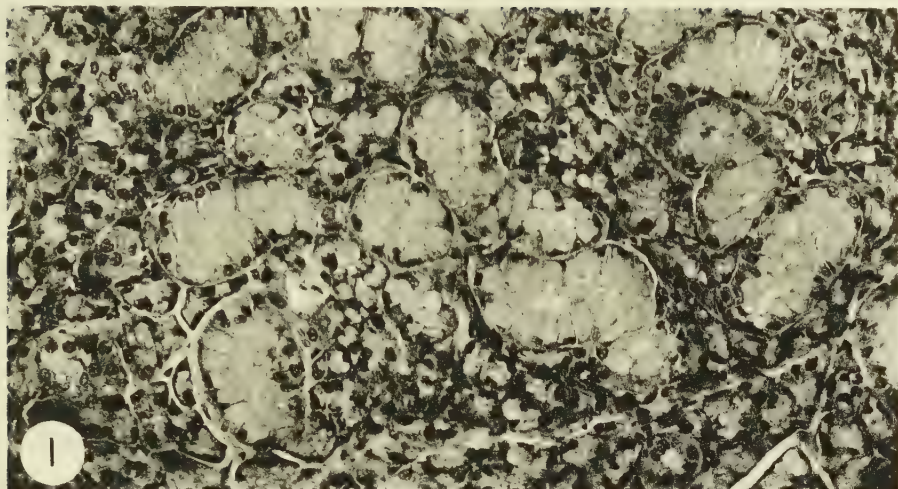
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



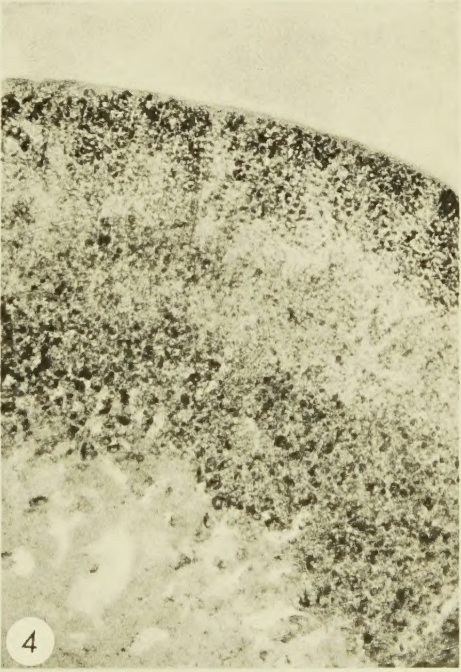
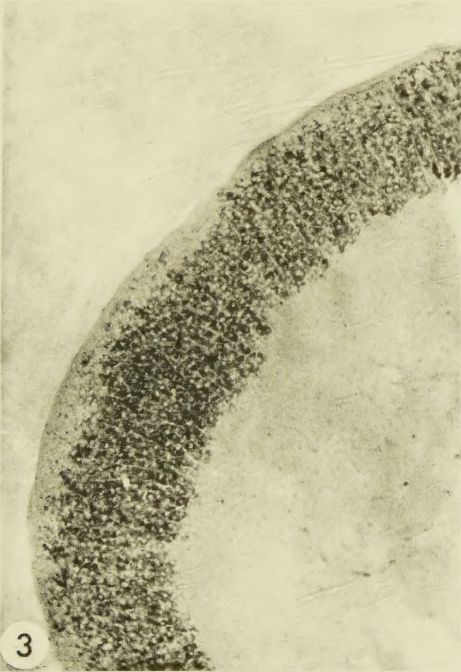
Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris



Auct., phot.

Glande sous-maxillaire de la Souris

